

**Factores de risco
modificáveis das
doenças
cardiovasculares em
doentes com diabetes
mellitus do tipo 2.**

Efeito de um programa
de longa duração
de exercício físico.

**Pedro Miguel Queirós Pimenta
de Magalhães**

Porto, 2009

Factores de risco modificáveis das doenças cardiovasculares em doentes com diabetes *mellitus* do tipo 2.

Efeito de um programa de longa duração de exercício físico.

A presente dissertação foi escrita para a obtenção do título de Doutor no âmbito do curso de Doutoramento em Actividade Física e Saúde, organizado pelo Centro de Investigação em Actividade Física, Saúde e Lazer (CIAFEL), da Faculdade de Desporto da Universidade do Porto, nos termos do Decreto-Lei nº 216/92 de 13 de Outubro.

FCT Fundação para a Ciência e a Tecnologia
MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E ENSINO SUPERIOR Portugal

Orientador: Professor Doutor José Alberto Ramos Duarte

Pedro Miguel Queirós Pimenta de Magalhães

Porto, 2009

Magalhães, P. (2009). **Factores de risco modificáveis das doenças cardiovasculares de doentes com diabetes *mellitus* do tipo 2. Efeito de um programa de longa duração de exercício físico.** *Dissertação de Doutoramento em Actividade Física e Saúde.* Faculdade de Desporto da Universidade do Porto, Porto.

Palavras-chave: TREINO FÍSICO, RESISTÊNCIA À INSULINA, CONTROLO GLICÉMICO, COMPOSIÇÃO CORPORAL, COMPLICAÇÕES CRÓNICAS.

Financiamento

A Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT) financiou o candidato, com uma bolsa de doutoramento (SFRH/BD/23165/2005), e o trabalho realizado, no âmbito do projecto PTDC/QUI/72683/2006.

A Câmara Municipal de Bragança participou no projecto, disponibilizando os equipamentos e as instalações desportivas necessárias à sua realização.

À Teresa e às minhas filhas Mariana e Carolina.

Agradecimentos

A elaboração do presente trabalho, apesar do seu carácter individual, contou com o apoio e colaboração de várias pessoas e entidades, que directa ou indirectamente tornaram possível a sua concretização. Neste sentido, gostaria de expressar o meu sincero agradecimento:

Ao Professor Doutor José Alberto Duarte, pela orientação deste trabalho, pela educação científica e metodológica que me transmitiu ao longo destes anos, e pelo constante estímulo, disponibilidade e amizade que sempre demonstrou;

Ao Professor Doutor Vítor Pires Lopes, pela imprescindível ajuda na análise estatística, pelas opiniões relevantes, pela amizade e por todo o apoio e incentivo dados ao longo de todo o projecto;

A todos os colegas do curso de doutoramento, pelos momentos passados, pela partilha de opiniões, e pelas novas amizades criadas;

A todos os doentes diabéticos que participaram no programa “Mexa-se em Bragança”, pela empenho, dedicação e pelos longos momentos passados em conjunto;

Aos meus antigos alunos estagiários, que participaram na concretização do programa, nos quais se incluem a Maria Antonieta, o Sílvia Carvalho, o Bruno Silva, o Nuno Guedes, o Miguel Venera, o Carlos Segundino, a Dora Gomes, a Débora Rafael e o Filipe Ribeiro;

Aos meus colegas do departamento de desporto da ESEB, pelas sugestões, preocupação e apoio constantes;

À Doutora Sílvia Costa, directora do Centro de Saúde de Bragança, e à enfermeira Anabela Paula, pelo imprescindível apoio e dedicação;

A todos os médicos, enfermeiros e pessoal técnico do Centro de Saúde de Bragança, por todo o apoio dado ao projecto;

Ao Instituto do Desporto de Portugal, pela associação do programa ao projecto “Mexa-se” e pela disponibilização da imagem relativa ao mesmo;

À Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal;

Aos meus pais e aos meus irmãos, João e Nuno.

Resumo

Os efeitos benéficos da prática regular de exercício físico na melhoria do controlo glicémico e dos valores de repouso da tensão arterial sistólica (TAS) e da tensão arterial diastólica (TAD), em doentes com diabetes *mellitus* do tipo 2 (DM2), estão relativamente bem documentados na literatura, nomeadamente em programas de curta (4 a 16 semanas) e média (16 a 26 semanas) duração. Menor consenso existe sobre a influência do exercício na composição corporal, assim como no perfil lipídico e lipoproteico, onde a literatura apresenta resultados contraditórios. No presente estudo, procurou-se avaliar os efeitos de um programa de exercício físico regular de longa duração na composição corporal, no controlo glicémico, na resistência à insulina, nos factores de risco modificáveis das doenças cardiovasculares (DCV) e no sistema global europeu de pontuação do risco de um evento cardiovascular fatal num período de 10 anos (*Systematic Coronary Risk Evaluation* – SCORE), em doentes com DM2, acompanhados pelo Centro de Saúde de Bragança. A amostra foi constituída por um grupo de referência (GR) (n=102, 53 mulheres e 49 homens com uma média de idades de 65,1±8,7 anos) e um grupo de intervenção (GI) (n=23, 15 mulheres e 8 homens com uma média de idades de 63,7±6,9 anos), todos com DM2 diagnosticada. Os indivíduos do GI foram sujeitos a um programa de treino moderado de longa duração (32 meses), predominantemente aeróbio (caminhada a uma velocidade de $\pm 6 \text{ km}\cdot\text{h}^{-1}$, exercícios de hidroginástica), cinco vezes por semana (4 sessões em meio terrestre e 1 em meio aquático por semana), com uma duração de 55 minutos por sessão. Os elementos do GR não participaram em nenhum programa de exercícios, tendo sido avaliados apenas uma vez. Foram realizadas avaliações de 4 em 4 meses, num total de 9, durante toda a duração do protocolo experimental. Entre cada momento de avaliação, foi observado um efeito significativo do programa de treino na redução dos valores médios do índice de massa corporal (IMC) [$-0,092 \text{ Kg}\cdot\text{m}^{-2}$ (IC 95%: $-0,127 - -0,057$)], do perímetro da cintura (PC) [$-0,403 \text{ cm}$ (IC 95%: $-0,522 - -0,283$)], do rácio cintura/anca [$-0,002$ (IC 95%: $-0,002 - -0,001$)], da soma das pregas cutâneas [$-0,179 \text{ mm}$ (IC 95%: $-0,339 - -0,019$)], da glicemia de jejum [$-0,119 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ (IC 95%: $-0,193 - -0,046$)], da resistência à insulina (*homeostasis assessment model insulin resistance* – HOMA-IR) [$-0,080$ unidades (IC 95%: $-0,142 - -0,019$)], da glicemia crónica (hemoglobina glicada A1c – HbA1c) [$-0,073\%$ (IC 95%: $-0,130 - -0,016$)], da TAS [$-1,189 \text{ mmHg}$ (IC 95%: $-1,729 - -0,650$)], da TAD [$-0,406 \text{ mmHg}$ (IC 95%: $-0,660 - -0,152$)], do colesterol total (CT) [$-0,050 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ (IC 95%: $-0,096 - -0,005$)], do colesterol LDL (C-LDL) [$-0,066 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ (IC 95%: $-0,102 - -0,030$)] e do índice SCORE [$-0,170\%$ (IC 95%: $-0,254 - -0,087$)], assim como no aumento dos valores médios do colesterol HDL (C-HDL) [$0,012 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ (IC 95%: $0,001 - 0,022$)]. Foi também identificada uma associação directa e significativa da assiduidade ao programa nas reduções no IMC, no PC, na soma das pregas, na glicemia de jejum, na insulina de jejum, no HOMA-IR, na HbA1c, na TAS, na TAD, no CT, nos triglicéridos de jejum e no índice SCORE. Após a análise dos resultados, pode-se concluir que o programa regular e estruturado de exercício físico moderado, mantido no longo prazo, consistiu numa forma auxiliar de tratamento segura e eficaz na melhoria da composição corporal, do controlo glicémico, da saúde cardiovascular e na redução do risco de um evento cardiovascular fatal num período de 10 anos, apesar da tendência natural para o agravamento destes parâmetros com o avançar da idade.

Palavras-chave: TREINO FÍSICO, RESISTÊNCIA À INSULINA, CONTROLO GLICÉMICO, COMPOSIÇÃO CORPORAL, COMPLICAÇÕES CRÓNICAS.

Abstract

The beneficial effects of regular physical exercise on glycemic control and resting systolic and diastolic blood pressure in patients with type 2 diabetes *mellitus* (DM2), are relatively well documented in the literature, namely in short (4 to 16 weeks) and medium (16 to 26 weeks) duration programs. Less consensus exists about exercise effects on body composition, as well as in plasma lipids and lipoproteins, where the literature shows contradictory results. The present study, aim to evaluate the effects of a long duration exercise program on body composition, glycemic control, insulin resistance, cardiovascular (CVD) diseases risk factors and the European global scoring system of 10-years risk of fatal CVD (Systematic Coronary Risk Evaluation – SCORE), in DM2 patients from a family health center of Bragança. The sample consisted of a reference group (n=102, 53 women and 49 men with a mean age of 65,1±8,7 years) and an intervention group (n=23, 15 women and 8 men with a mean age of 63,7±6,9 years), all diagnosed with type 2 diabetes. Subjects from the intervention group were engaged in a long-term moderate-intensity training program (32 months), mostly aerobic (walking at $\pm 6 \text{ km}\cdot\text{h}^{-1}$ speed, water aerobics exercises), five times a week (4 land sessions and 1 aquatic session per week), with a 55 minutes duration per session. The subjects of the reference group did not participate in any exercise program, and were evaluated only at baseline. We made an assessment every 4 months, resulting in total of 9 assessments throughout the duration of the experimental protocol. Between each assessment, we observed a significant effect of the training program on the reduction of body mass index (BMI) [-0,092 $\text{Kg}\cdot\text{m}^{-2}$ (95% CI: -0,127 – -0,057)], waist circumference (WC) [-0,403 cm (95% CI: -0,522 – -0,283)], waist-hip ratio [-0,002 (95% CI: -0,002 – -0,001)], sum of skinfolds [-0,179 mm (95% CI: -0,339 – -0,019)], fasting plasma glucose [-0,119 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ (95% CI: -0,193 – -0,046)], insulin resistance (homeostasis model assessment insulin resistance – HOMA-IR) [-0,080 units (95% CI: -0,142 – -0,019)], chronic blood glucose (hemoglobin A1c – HbA1c) [-0,073% (95% CI: -0,130 – -0,016)], systolic blood pressure (SBP) [-1,189 mmHg (95% CI: -1,729 – -0,650)], diastolic blood pressure (DBP) [-0,406 mmHg (95% CI: -0,660 – -0,152)], total cholesterol (TC) [-0,050 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ (IC 95%: -0,096 – -0,005)], LDL cholesterol (LDL-C) [-0,066 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ (95% CI: -0,102 – -0,030)] and SCORE index [-0,170% (95% CI: -0,254 – -0,087)] and the increase in average HDL cholesterol (HDL-C) [0,012 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ (95% CI: 0,001 to 0,022)]. We observed a significant association between the subject's presences and the reduction of BMI, WC, sum of skinfolds, fasting plasma glucose and insulin, HbA1c, SBP, DBP, TC, fasting plasma triglycerides and SCORE index. From this data we can conclude that, even though the observed variables tend to worsen with aging, this regular structured exercise program, when sustained over time, may be a helpful and safe lifestyle component of therapy for improving body composition, glycemic control, cardiovascular health and risk reduction of lethal cardiovascular events over a 10 years period.

Key-words: PHYSICAL TRAINING, INSULIN RESISTENCE, GLYCAEMIC CONTROL, BODY COMPOSITION, CHRONIC COMPLICATIONS.

Résumé

Les effets bénéfiques de la pratique régulière d'exercices physiques dans l'amélioration du contrôle glycémique et des valeurs de repos de la tension artérielle systolique (TAS) et de la tension artérielle diastolique (TAD), auprès de malades souffrant de diabète *mellitus* du type 2 (DM2), sont relativement bien documentés dans la littérature, particulièrement dans des programmes de courte (4 à 16 semaines) et moyenne (16 à 26 semaines) durée. L'unanimité est loin de se faire en ce qui concerne l'influence de l'exercice sur la composition corporelle, ainsi que sur le profil lipidique et lipoprotéique, où la littérature présente des résultats contradictoires. Dans la présente étude, on cherchera à évaluer les effets d'un programme d'exercice physique régulier de longue durée sur la composition corporelle, sur le contrôle glycémique, sur la résistance à l'insuline, sur les facteurs de risque modifiables des maladies cardiovasculaires (DCV) et sur le système global européen de ponctuation de risque d'un accident cardiovasculaire fatal sur une période de 10 ans (*Systematic Coronary Risk Evaluation* – SCORE), chez des malades souffrant de DM2, suivis par le Centre de Santé de Bragança. L'échantillon a été constitué par un groupe de référence (GR) (n=102, 53 femmes et 49 hommes âgés en moyenne de 65,1±8,7 ans) et un groupe d'intervention (GI) (n=23, 15 femmes et 8 hommes ayant en moyenne 63,7±6,9 ans), tous souffrant de DM2 diagnostiquée. Les individus du GI ont été soumis à un programme d'entraînement modéré de longue durée (32 mois), principalement aérobique (marche à une vitesse de $\pm 6 \text{ km}\cdot\text{h}^{-1}$, exercices de hydrogymnastique), cinq fois par semaine (4 sessions sur terre et 1 dans un milieu aquatique par semaine) avec une durée de 55 minutes par session. Les éléments du GR n'ont participé à aucun programme d'exercice, ayant été évalués seulement une fois. Des évaluations ont été réalisées tous les 4 mois, au total 9, pendant toute la durée du protocole expérimental. Entre chaque moment d'évaluation, on a observé un effet significatif du programme d'entraînement dans la réduction des valeurs moyennes de l'indice de masse corporelle (IMC) [$-0,092 \text{ Kg}\cdot\text{m}^{-2}$ (IC 95%: $-0,127 - -0,057$)], du périmètre de la ceinture (PC) [$-0,403 \text{ cm}$ (IC 95%: $-0,522 - -0,283$)], du ratio ceinture/hanche [$-0,002$ (IC 95%: $-0,002 - -0,001$)], de la somme des plis cutanés [$-0,179 \text{ mm}$ (IC 95%: $-0,339 - -0,019$)], de la glycémie à jeun [$-0,119 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ (IC 95%: $-0,193 - -0,046$)], de la résistance à l'insuline (*homeostasis assessment model insulin resistance* – HOMA-IR) [$-0,080$ unités (IC 95%: $-0,142 - -0,019$)], de la glycémie chronique (hémoglobine glyquée A1c – HbA1c) [$-0,073\%$ (IC 95%: $-0,130 - -0,016$)], de la TAS [$-1,189 \text{ mmHg}$ (IC 95%: $-1,729 - -0,650$)], de la TAD [$-0,406 \text{ mmHg}$ (IC 95%: $-0,660 - -0,152$)], du cholestérol total (CT) [$-0,050 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ (IC 95%: $-0,096 - -0,005$)], du cholestérol LDL (C-LDL) [$-0,066 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ (IC 95%: $-0,102 - -0,030$)] et de l'indice SCORE [$-0,170\%$ (IC 95%: $-0,254 - -0,087$)], ainsi que dans l'augmentation des valeurs moyennes du cholestérol HDL (C-HDL) [$0,012 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ (IC 95%: $0,001 - 0,022$)]. Une association directe et significative entre l'assiduité au programme et les réductions du IMC a été identifiée, dans le PC, dans la somme des plis, dans la glycémie à jeun, dans l'insuline à jeun, dans le HOMA-IR, dans la HbA1c, dans la TAS, dans la TAD, dans le CT, dans les triglycérides à jeun et dans l'indice SCORE. Après une analyse des résultats, on peut conclure que le programme régulier et structuré de l'exercice physique modéré, effectué à long terme, a constitué une forme auxiliaire de traitement sûr et efficace pour l'amélioration de la composition corporelle, du contrôle glycémique, de la santé cardiovasculaire et de la réduction du risque d'un accident cardiovasculaire fatal sur une période de 10 ans, malgré la tendance naturelle de l'aggravement de ces paramètres avec l'âge qui avance.

Mots-clefs: L'ENTRAÎNEMENT PHYSIQUE, RESISTANCE A L'INSULINE, CONTRÔLE DE LA GLYCÉMIE, COMPOSITION CORPORELE, COMPLICATIONS CHRONIQUE.

Índice

Resumo	IX
Abstract	XI
Résumé	XIII
Índice de Quadros	XVII
Índice de Figuras	XIX
Lista de Abreviaturas	XXI
1. Introdução	1
2. Revisão Bibliográfica	9
Classificação	11
Diagnóstico, fisiopatologia e tratamento	14
Diabetes <i>mellitus</i> do tipo 1 (DM1)	18
Diabetes <i>mellitus</i> do tipo 2 (DM2)	21
Síndrome metabólico	30
Complicações da diabetes	39
Doenças cardiovasculares	41
Retinopatia	58
Nefropatia	60
Neuropatia	62
Exercício e DM2	66
3. Material e Métodos	77
Programa	80
Avaliações	83
Análise estatística	86
4. Resultados	87
Parâmetros somáticos	88
Controlo glicémico	96
Factores de risco modificáveis das doenças cardiovasculares	103
5. Discussão	115
Discussão da metodologia	115
Discussão dos resultados	125
Composição corporal	126
Controlo glicémico	130
Factores de risco modificáveis das DCV	135
6. Conclusões	152
7. Bibliografia	156
8. Apêndices	XXIII

Índice de Quadros

Quadro 1 – Classificação etiológica das desordens da glicemia, adaptado do relatório da World Health Organization de 1999.	14
Quadro 2 – Resumo da evolução dos critérios de diagnóstico para diabetes e hiperglicemia intermédia da World Health Organization/International Diabetes Federation.	15
Quadro 3 – Critérios actuais de diagnóstico para a diabetes e a hiperglicemia intermédia da World Health Organization/International Diabetes Federation.	16
Quadro 4 – Critérios actuais de diagnóstico para a diabetes e para a regulação alterada da glicose da American Diabetes Association.	16
Quadro 5 – Comparação entre os critérios de diagnóstico para glicemia normal, diabetes e regulação alterada da glicose, adoptados pela American Diabetes Association (2003) e pelas World Health Organization/International Diabetes Federation (2006).	18
Quadro 6 – Definição de Síndrome Metabólico da World Health Organization. O diagnóstico do síndrome metabólico resulta da presença de resistência periférica à insulina, mais 2 factores de risco.	34
Quadro 7 – Definição de Síndrome Metabólico segundo o Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII). O diagnóstico do síndrome metabólico resulta quando 3 ou mais factores de risco estão presentes.	34
Quadro 8 – Definição de Síndrome Metabólico da International Diabetes Federation. O diagnóstico do síndrome metabólico resulta da presença de obesidade central (determinada a partir do perímetro da cintura com diferentes valores consoante a etnia específica) mais 2 factores de risco.	36
Quadro 9 – Valores para o Perímetro da Cintura consoante o grupo étnico (para a medição da obesidade central), de acordo com a definição de Síndrome Metabólico da International Diabetes Federation.	36
Quadro 10 – Classificação do colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (C-LDL), do colesterol total e do colesterol das lipoproteínas de alta densidade (C-HDL), de acordo com o <i>National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III</i> (NCEP-ATPIII, 2001).	50
Quadro 11 – Classificação da tensão arterial para sujeitos a partir dos 18 anos, de acordo com e <i>Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure</i> – JNC 7.	55
Quadro 12 – Características e resultados relativos à composição corporal, ao controlo glicémico e aos factores de risco das doenças cardiovasculares de vários estudos de intervenção, realizados com exercícios aeróbios, em doentes com DM2.	69
Quadro 13 – Características e resultados relativos à composição corporal, ao controlo glicémico e aos factores de risco das doenças cardiovasculares de vários estudos de intervenção, realizados com exercícios de força muscular, em doentes com DM2.	71

Quadro 14 – Características e resultados relativos à composição corporal, ao controlo glicémico e aos factores de risco das doenças cardiovasculares de vários estudos de intervenção, realizados com exercícios combinados (aeróbios e de força muscular), em doentes com DM2.	72
Quadro 15 – Valores médios e respectivos desvios-padrão das características gerais da amostra para o grupo de referência (GR) e para o grupo de intervenção (GI), por sexo, durante os 32 meses do programa.	80
Quadro 16 – Velocidades de caminhada e respectivos tempos de passagem aos 19 metros.	81
Quadro 17 – Erro técnico de medida das várias medições morfológicas e da tensão arterial realizadas no GR e valores médios do erro técnico de medida das mesmas medições realizadas nos 9 momentos de avaliações no GI.	84
Quadro 18 – Valores médios e respectivos desvios-padrão dos diferentes níveis de actividade física (AF) resultantes da aplicação da versão curta do questionário internacional de actividade física (IPAQ) ao GR.	87
Quadro 19 – Valores médios e respectivos desvios-padrão da assiduidade (número médio de vezes por semana que os sujeitos participaram nas sessões de exercício) dos elementos do GI.	87
Quadro 20 – Valores médios e respectivos desvios-padrão das características somáticas do GR e do GI no momento inicial.	88
Quadro 21 – Valores médios e respectivos desvios-padrão dos parâmetros somáticos do GI, nos 9 momentos de avaliação e variação percentual entre os momentos inicial e final ($\Delta\%$).	89
Quadro 22 – Especificação do modelo final da Modelação Linear Hierárquica do GI nas variáveis somáticas, com apresentação dos valores estimados, os respectivos erros-padrão (<i>EP</i>) e intervalo de confiança.	96
Quadro 23 – Valores médios e respectivos desvios-padrão do status glicémico do GR e do GI no momento inicial.	96
Quadro 24 – Valores médios e respectivos desvios-padrão do status glicémico do GI, nos 9 momentos de avaliações e variação percentual entre os momentos inicial e final ($\Delta\%$).	97
Quadro 25 – Especificação dos parâmetros do status glicémico no modelo final da Modelação Linear Hierárquica no GI, com apresentação dos valores estimados com os respectivos erros-padrão (<i>EP</i>) e intervalo de confiança.	103
Quadro 26 – Valores médios e respectivos desvios-padrão dos factores de risco modificáveis das doenças cardiovasculares do GR e do GI no momento inicial.	104
Quadro 27 – Valores médios e respectivos desvios-padrão dos factores de risco modificáveis das doenças cardiovasculares do GI, nos 9 momentos de avaliações e variação percentual entre os momentos inicial e final ($\Delta\%$).	105
Quadro 28 – Especificação dos parâmetros de risco cardiovascular no modelo final da Modelação Linear Hierárquica no GI, com apresentação dos valores estimados com os respectivos erros padrão (<i>EP</i>) e intervalo de confiança.	114

Índice de Figuras

Figura 1 – Patogénese da diabetes <i>mellitus</i> do tipo 2 (DM2). Este esquema ilustra os factores conhecidos envolvidos no processo patogénico da DM2. Existem normalmente factores genéticos pré-estabelecidos que predis põem o indivíduo a desenvolver a DM2. A conjugação da resistência à insulina com a disfunção das células β , sob influência de determinados factores ambientais (estilo de vida sedentário e abundância de alimento), podem conduzir a um estadio de tolerância diminuída à glicose (<i>Impaired Glucose Tolerance</i> – IGT). Posteriormente, pode decorrer a DM2, com agravamento da hiperglicemia e dos níveis elevados de ácidos gordos livres (AGL), resultando num estado de toxicidade metabólica que agrava ainda mais este processo, formando um ciclo vicioso.	23
Figura 2 – Evolução natural da tolerância à glicose ao longo do tempo. Esta representação esquemática ilustra a progressão da tolerância à glicose desde uma estadio normal até à hiperglicemia ostensiva (DM2). Ao longo do tempo a resistência à insulina tende a agravar-se, resultando numa hiperinsulinémia compensatória. Inicialmente, esta resposta do pâncreas é suficiente para manter os níveis normais de glicose. Com o tempo, ocorre a disfunção progressiva das células β do pâncreas com diminuição gradual na secreção de insulina (Henry, 1998).	24
Figura 3 – Visão geral da secreção de adipocitocinas no tecido adiposo em condições normais e na obesidade (Adaptado de Zou & Shao, 2008).	39
Figura 4 - Momentos de recolha de dados relativos às variáveis somáticas, do controlo glicémico e dos factores de risco modificáveis das doenças cardiovasculares.	83
Figura 5 – Evolução das linhas de tendência individuais do índice de massa corporal do GI, nos 9 momentos de avaliações, e respectivas posições relativas nos canais formados pelos quartis de distribuição do mesmo parâmetro do GR.	90
Figura 6 – Evolução das linhas de tendência individuais do perímetro da cintura do GI, nos 9 momentos de avaliações, e respectivas posições relativas nos canais formados pelos quartis de distribuição do mesmo parâmetro do GR.	91
Figura 7 – Evolução das linhas de tendência individuais do rácio cintura/anca do GI, nos 9 momentos de avaliações, e respectivas posições relativas nos canais formados pelos quartis de distribuição do mesmo parâmetro do GR.	92
Figura 8 – Evolução das linhas de tendência individuais da soma das pregas cutâneas do GI, nos 9 momentos de avaliações, e respectivas posições relativas nos canais formados pelos quartis de distribuição do mesmo parâmetro do GR.	93
Figura 9 – Variação percentual média do índice de massa corporal (IMC), do perímetro da cintura (PC) e da rácio cintura/anca (RCA) no GI, nos 9 momentos de avaliações do programa.	94
Figura 10 – Variação percentual média da soma das pregas cutâneas (Pregas) no GI, nos momentos pré-programa (1), após 8 meses (3), após 12 meses (4), após 20 meses (6), após 24 meses (7) e após 32 meses (9) de avaliações do programa.	94
Figura 11 – Evolução das linhas de tendência individuais da glicose de jejum do GI, nos 9 momentos de avaliações, e respectivas posições relativas nos canais formados pelos quartis de distribuição do mesmo parâmetro do GR.	97

Figura 12 – Evolução das linhas de tendência individuais da hemoglobina glicada A1c do GI, nos 9 momentos de avaliações, e respectivas posições relativas nos canais formados pelos quartis de distribuição do mesmo parâmetro do GR.	98
Figura 13 – Evolução das linhas de tendência individuais da insulina do GI, nos 9 momentos de avaliações, e respectivas posições relativas nos canais formados pelos quartis de distribuição do mesmo parâmetro do GR.	100
Figura 14 – Evolução das linhas de tendência individuais do índice Homeostasis Assessment Model – Insulin Resistance (HOMA-IR) do GI, nos 9 momentos de avaliações, e respectivas posições relativas nos canais formados pelos quartis de distribuição do mesmo parâmetro do GR.	101
Figura 15 – Variação percentual média da hemoglobina glicada A1c (HbA1c), da insulina, da glicose e do <i>Homeostasis Assessment Model – Insulin Resistance</i> (HOMA-IR) no GI, nos vários momentos de avaliações ao longo do programa de intervenção.	102
Figura 16 – Evolução das linhas de tendência individuais da tensão arterial sistólica do GI, nos 9 momentos de avaliações, e respectivas posições relativas nos canais formados pelos quartis de distribuição do mesmo parâmetro do GR.	106
Figura 17 – Evolução das linhas de tendência individuais da tensão arterial diastólica do GI, nos 9 momentos de avaliações, e respectivas posições relativas nos canais formados pelos quartis de distribuição do mesmo parâmetro do GR.	107
Figura 18 – Evolução das linhas de tendência individuais do colesterol total do GI, nos 9 momentos de avaliações, e respectivas posições relativas nos canais formados pelos quartis de distribuição do mesmo parâmetro do GR.	108
Figura 19 – Evolução das linhas de tendência individuais do colesterol das lipoproteínas de baixa densidade do GI, nos 9 momentos de avaliações, e respectivas posições relativas nos canais formados pelos quartis de distribuição do mesmo parâmetro do GR.	109
Figura 20 – Evolução das linhas de tendência individuais do colesterol das lipoproteínas de alta densidade do GI, nos 9 momentos de avaliações, e respectivas posições relativas nos canais formados pelos quartis de distribuição do mesmo parâmetro do GR.	110
Figura 21 – Evolução das linhas de tendência individuais dos triglicerídeos do GI, nos 9 momentos de avaliações, e respectivas posições relativas nos canais formados pelos quartis de distribuição do mesmo parâmetro do GR.	111
Figura 22 – Evolução das linhas de tendência individuais do índice <i>Systematic Coronary Risk Evaluation</i> (SCORE) do GI, nos 9 momentos de avaliações do programa de intervenção, e respectivas posições relativas nos canais formados pelos quartis de distribuição do mesmo parâmetro do GR.	112
Figura 23 – Variação percentual média da tensão arterial sistólica (TAS), da tensão arterial diastólica (TAD), do colesterol total (CT), do colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (C-LDL), do colesterol das lipoproteínas de alta densidade (C-HDL), dos triglicerídeos (TG) e do índice <i>Systematic Coronary Risk Evaluation</i> (SCORE) no GI, nos 9 momentos de avaliações do programa de intervenção.	113

Lista de abreviaturas

·NO – Óxido nítrico
ACE – Enzima conversora da angiotensina
ACSM – American Collage of Sports Medicine
ADA – American Diabetes Association
AGEs – Produtos finais de glicação avançada
AGL – Ácidos gordos livres
AHA – American Heart Association
AMP – Adenosina monofosfato
Apo B – Apoproteína B
ARBs – Bloqueadores dos receptores de angiotensina II
C-HDL – Colesterol das lipoproteínas de alta densidade
C-LDL – Colesterol das lipoproteínas de baixa densidade
CAD – Cetoacidose diabética
CDA – Canadian Diabetes Association
CETP – Proteína de transferência do éster colesterolil
CHD – Doença coronária cardíaca
CRP – Proteína C-reativa
CT – Colesterol total
DAC – Doença das artérias coronárias
DCCT – Diabetes Control and Complications Trial
DCV – Doenças cardiovasculares
DECODE – Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe
DM – Diabetes *mellitus*
DM1 – Diabetes *mellitus* do tipo 1
DM2 – Diabetes *mellitus* do tipo 2
DNA – Ácido desoxirribonucleico
EASD – European Association for the Study of Diabetes
eNOS – Óxido nítrico sintase epitelial
ERO – Espécies reactivas de oxigénio
ET-1 – Endotelina-1
EUA – Estados Unidos da América
FDPS – Finnish Diabetes Prevention Study
GADA – Anti-ácido glutâmico descarboxilase
GC – Grupo controlo
GD – Diabetes gestacional
GDM – Diabetes *mellitus* gestacional
GI – Grupo de intervenção
GIGT – Deficiência gestacional da tolerância à glicose
GLUT4 – Transportadores de glicose 4
GR – Grupo de referência
HbA1c – Hemoglobina glicada A1c
HDL – Lipoproteínas de alta densidade
HLA – Antígeno leucocitário humano
HOMA-IR – Homeostasis Assessment Model – Insulin Resistance
HTA – Hipertensão arterial
IA-2 – Anti-tirosina fosfatase
IAA – Auto-anticorpos anti-insulina
IC – Intervalo de confiança
ICA – Auto-anticorpos anti-célula dos ilhéus

ICAM-1 – Moléculas de adesão intercelular-1
 IDDM – Diabetes *mellitus* insulino-dependente
 IDF – International Diabetes Federation
 IDL – Lipoproteína de densidade intermediária
 IFG – Anomalia da glicemia em jejum
 IGF-1 – Factor-1 de crescimento tipo-insulina
 IGT – Tolerância diminuída à glicose
 IL-6 – Interleucina-6
 IMC – Índice de massa corporal
 IPAQ – Questionário internacional de actividade física
 IRS-1 – Substrato-1 do receptor de insulina
 ISH – International Society of Hypertension
 I κ B – Inibidor do κ B
 KIHd – Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study
 LDL – Lipoproteínas de baixa densidade
 Lp-PLA2 – Fosfolípase A2 associada à lipoproteína
 MAPK – Proteína quinase activadora mitogénica
 MC – Massa corporal
 MCP-1 – Proteína de quémio-atracção de monócitos-1
 MDA – Malonaldeído
 MRDM – Diabetes *mellitus* relacionada com a má nutrição
 NADHP – Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato
 NCEP-ATPIII – National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III
 NF- κ B – Factor nuclear κ B
 NGF – Factor de crescimento do nervo
 NIDDM – Diabetes *mellitus* não insulino-dependente
 PA – Perímetro da anca
 PAI-1 – Activador do plasminogénio tipo 1
 PC – Perímetro da cintura
 PGI₂ – Prostaciclina
 PI3K – Fosfatidilinositol 3-quinase
 PKC – Proteína quínase C
 PKC- β – Isoforma β da proteína quínase C
 RAGEs – Receptor dos produtos finais de glicação avançada
 SCORE – Systematic Coronary Risk Evaluation
 SMet – Síndrome metabólico
 SRAA – Sistema renina angiotensina aldosterona
 TAD – Tensão arterial diastólica
 TAS – Tensão arterial sistólica
 TG – Triglicerídeos
 TGF- β - Factor de crescimento transformador β
 TNF- α – Factor de necrose tumoral α
 tPA – Activador do plasminogénio tecidual
 TTGIV – Teste de tolerância à glicose iv
 TTOG – Teste de tolerância oral à glicose
 UKPDS – United Kingdom Prospective Diabetes Study
 USDPP – United States Diabetes Prevention Program
 VEGF – Factor de crescimento endotelial vascular
 VLDL – Lipoproteína de muito baixa densidade
 VO₂máx – Consumo máximo de oxigénio
 WHO – World Health Organization

1. Introdução

A diabetes *mellitus* (DM) consiste numa desordem metabólica de etiologia múltipla, caracterizada pela perda da homeostasia orgânica à glicose, com consequente distúrbio não só no metabolismo dos hidratos de carbono, mas também no das gorduras e das proteínas (World Health Organization, 1999). Com base em vários estudos epidemiológicos, a Federação Internacional da Diabetes (*International Diabetes Federation – IDF*), estima que em 2007 cerca de 246 milhões de pessoas sofriam de DM por todo o mundo e prevê que este número possa aumentar para os 380 milhões no ano de 2025 (International Diabetes Federation, 2006). Em Portugal, os números revelam a mesma tendência (Estudo da prevalência da diabetes em Portugal, 2009), contribuindo para o verdadeiro carácter epidémico da doença a nível mundial (King, Aubert, & Herman, 1998), em parte justificado pelo aumento populacional, pelo envelhecimento, pela urbanização e pelo aumento da prevalência da obesidade e da inactividade física (Wild, Roglic, Green, Sicree, & King, 2004), com custos muito significativos para os sistemas de saúde (American Diabetes Association, 2008).

Entre as diferentes variantes de manifestação da doença, a diabetes *mellitus* do tipo 2 (DM2) é aquela que mais tem aumentado a nível mundial (King & Rewers, 1993), representando aproximadamente 90% de todos os casos de DM (Steinberger & Daniels, 2003), com a idade de diagnóstico a ser cada vez mais precoce (American Diabetes Association, 2000). Por outro lado, enquanto que a quase totalidade dos pacientes com diabetes *mellitus* do tipo 1 (DM1) está diagnosticada, devido à severidade da manifestação dos sintomas que lhe estão associados (sede excessiva, aumento da excreção de urina, perda de peso sem explicação aparente e, nos casos mais graves, coma diabético), julga-se que uma parte significativa dos indivíduos actualmente com DM2 está ainda por diagnosticar (representando cerca de 43,7% dos doentes com DM2 em Portugal) (Estudo da prevalência da diabetes em Portugal, 2009), uma vez que a sintomatologia não é tão exuberante. Com frequência, estes indivíduos só são diagnosticados quando

já estão presentes as consequências das complicações crónicas que lhe estão normalmente associadas (Duarte, 2002).

O presente estudo debruçar-se-á sobre a DM2, por ser a mais prevalente (Giorgino, Laviola, & Leonardini, 2005), e por consistir na tipologia que mais benefícios parece ter da realização de exercício físico como forma auxiliar de controlo e tratamento da doença (Colberg, 2003). Este tipo de diabetes, consiste numa situação clínica heterogénea na sua etiopatogenia genético-molecular, onde parece existir uma forte predisposição hereditária, mas que também é, em grande parte, influenciada por factores ambientais, como os erros ou alterações dos hábitos alimentares e a ausência da prática regular de exercício físico (Hsueh et al., 2000).

A DM2 caracteriza-se essencialmente pela presença prolongada de hiperglicemia, a qual é reconhecida actualmente como o primeiro factor causal na maioria das complicações tardias associadas à DM (Vlassara & Palace, 2002). Os pacientes diabéticos com um mau controlo glicémico estão particularmente em risco de desenvolverem patologias crónicas associadas como a retinopatia, a nefropatia, a neuropatia, as doenças macro e microvasculares (DCCT Research Group, 1993), assim também como outras melhor observadas e estudadas em animais, como as cataratas (Perry, Swamy, & Abraham, 1987) e a dificuldade na cicatrização tecidual (úlceras) (Peppia et al., 2003). Entre estas diversas patologias crónicas associadas à DM, as doenças cardiovasculares (DCV) constituem a principal causa de morte prematura nestes doentes (Stamler, Vaccaro, Neaton, & Wentworth, 1993), com a mortalidade a ser 4 a 5 vezes superior em comparação com a restante população não diabética (Vegt et al., 2000), e representando 44% das mortes na DM1 e 52% das mortes na DM2 (Morrish, Wang, Stevens, Fuller, & Keen, 2001). Efectivamente, ambas as tipologias da diabetes consistem, por si só, factores de risco independentes para o desenvolvimento da doença arterial coronária (Wilson et al., 1998), de acidente vascular cerebral (Tseng, Chong, Sheu, Wu, & Tseng, 2005) e da doença arterial periférica (Norgren et al., 2007). Por outro lado, estudos longitudinais comparando a eficácia do controlo metabólico intensivo relativamente ao convencional, quer na DM1 (DCCT Research Group, 1993), quer na DM2 (UKPDS, 1998), têm demonstrado uma redução na incidência de eventos

cardiovasculares nos pacientes controlados de forma intensiva, o que reforça ainda mais a relação da hiperglicemia crónica com a patologia cardiovascular. No entanto, não se sabe ainda em detalhe todos os mecanismos envolvidos no processo fisiopatológico das DCV na DM2. Segundo Aronson & Rayfield (2002) há três mecanismos principais que podem explicar a maioria das alterações observadas a nível vascular, quer no modelo animal, quer em humanos com DM2, os quais parecem actuar de forma conjugada: (I) A glicosilação não enzimática (glicação) de proteínas e de lípidos; (II) o aumento dos níveis de stress oxidativo; e (III) a activação da proteína kinase C (PKC). Ou seja, a hiperglicemia pode aumentar a produção de espécies reactivas de oxigénio (ERO) através de diversos mecanismos, como a auto-oxidação da glicose, a via do poliol, a síntese de prostanóides e a glicação de proteínas, assim como pela exposição directa das células endoteliais às elevadas concentrações de glicose, com a consequente produção do anião superóxido (Giugliano, Ceriello, & Paolisso, 1996). O aumento da formação de produtos finais de glicação avançada (*advanced glycation end products* – AGEs) motivado pela hiperglicemia, em cujo processo também ocorrem reacções de oxidação (Li et al., 2005), pode favorecer a interacção dos AGEs com os seus receptores (*receptor for advanced glycation end products* – RAGEs) na superfície celular endotelial, estimulando os mecanismos pró-inflamatórios nas células endoteliais, com o concomitante aumento da formação de espécies reactivas de oxigénio (ERO) (Basta et al., 2002). Por outro lado, também tem sido observado que a activação da PKC motivada também pela glicose em excesso no sangue, promove: (I) o aumento da produção de matriz extracelular e de citocinas; (II) a contractilidade, a permeabilidade e a proliferação de células vasculares; e (III) a activação da fosfolípase A₂ no citosol (Koya & King, 1998). Neste sentido, o stress oxidativo parece, neste modelo, ter um papel central na doença aterosclerótica do paciente diabético, pelo que torna de especial importância atenuar, por um lado, a formação exacerbada de ERO e, por outro, aumentar a capacidade antioxidante destes pacientes (Baynes, 1991). No entanto, apesar da hiperglicemia, por si só, contribuir para um aumento do risco cardiovascular, controlar apenas os níveis sanguíneos de glicose não parece ser suficiente para diminuir o risco das complicações macrovasculares

associadas à diabetes. Com efeito, a avaliação dos factores de risco no *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) (Turner et al., 1998) revelou que os pacientes com DM2 têm, normalmente associados, 5 principais factores de risco modificáveis para a doença arterial coronária e para o enfarte do miocárdio fatal e não fatal. Nomeadamente, o aumento da concentração de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), a diminuição da concentração de lipoproteínas de alta densidade (HDL), a hiperglicemia, a elevada tensão arterial sistólica (TAS) e o ser-se fumador. Os mecanismos subjacentes à hiperglicemia, enquanto factor de risco de doença arterial coronária, têm recebido grande atenção por parte da literatura, julgando-se que a grande disponibilidade de glicose possa prejudicar o normal funcionamento fisiológico das LDL, nomeadamente envolvendo a glicação dos seus componentes apoproteína B (apo B) (Bucala et al., 1995) e fosfolípidos (Bucala, Makita, Koschinsky, Cerami, & Vlassara, 1993), levando por sua vez a alterações funcionais como a diminuição da capacidade de remoção das LDL e ao aumento da susceptibilidade de oxidação das mesmas (Steinbrecher & Witztum, 1984). Neste sentido, em indivíduos diabéticos, comparativamente a indivíduos controlo, vários estudos têm observado um aumento de AGEs nas LDL (Bucala, Makita, Koschinsky, Cerami, & Vlassara, 1993), uma maior retenção das LDL modificadas ao nível da íntima arterial (Kropiewnicka & Paczek, 2000) e um aumento da oxidação destas lipoproteínas, possivelmente induzida por ERO derivadas de monócitos infiltrados (Chisolm, Hazen, Fox, & Cathcart, 1999). Apesar de menos estudada, a redução da concentração de HDL também tem sido considerada como factor de risco independente da doença arterial coronária (Turner et al., 1998). Aumentos de $0,1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ de HDL ao nível sistémico têm sido associados a reduções de 8% a 12% do risco de doença arterial coronária em estudos prospectivos americanos (Gordon et al., 1989). A hipertensão arterial (HTA), igualmente considerada como um dos principais factores de risco para a doença das artérias coronárias (DAC), pode contribuir com um aumento de 15% do risco quando a TAS aumenta 10 mmHg (Turner et al., 1998). O exercício físico parece ter aqui um papel importante, no sentido de contribuir para uma atenuação da presença de marcadores de peroxidação lipídica ao nível sanguíneo, como o

malonaldeído (MDA) (Gordon et al., 2008), e da quantidade de LDL disponível (Heitkamp, Wegler, Brehme, & Heinle, 2008). Alguns estudos também referem um efeito benéfico do exercício físico no aumento das concentrações sanguíneas de HDL (Balducci, Leonetti, Di Mario, & Fallucca, 2004) e na diminuição dos valores da tensão arterial de repouso (Praet et al., 2008). Contudo, parece haver uma escassez de estudos de duração mais prolongada que tenham implementado programas controlados de exercício físico, com intuito de observar no longo prazo a evolução destes factores de risco modificáveis em pacientes com DM2 diagnosticada.

Embora esteja disponível um conjunto vasto de terapêutica farmacológica para auxiliar o paciente com DM2 a controlar melhor os seus níveis de açúcar no sangue (Nathan et al., 2006), várias entidades (*American Diabetes Association* – ADA; *European Association for the Study of Diabetes* – EASD) referem que deve ser feita uma alteração ao nível dos estilos de vida dos pacientes logo numa primeira fase da intervenção, com o objectivo de reduzir a massa corporal e aumentar os índices de actividade física (Nathan et al., 2006). Efectivamente, o exercício físico regular tem sido considerado como um componente fundamental de um estilo de vida activo para o indivíduo portador de DM2 (Boule, Haddad, Kenny, Wells, & Sigal, 2001), mas também numa óptica de prevenção primária da doença (Tuomilehto et al., 2001). Entre os benefícios normalmente referidos na literatura, destacam-se a diminuição do risco do desenvolvimento de complicações cardiovasculares (Sjostrom et al., 2004), a melhoria do controlo metabólico (Boule, Haddad, Kenny, Wells, & Sigal, 2001), o aumento da sensibilidade à insulina (Stewart, 2002), o aumento da massa muscular, a diminuição da massa gorda, a melhoria do perfil lipídico, a diminuição dos valores da tensão arterial de repouso, o aumento da densidade de vasos colaterais e da rede capilar, a melhoria da função endotelial de vasodilatação, a diminuição da rigidez arterial e a melhoria da disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (Lim, Kang, & Stewart, 2004). Apesar destes efeitos benéficos do exercício no auxílio ao controlo da doença, existem grandes dificuldades em incorporar nos estilos de vida a prática regular de exercício físico, assim como manter no longo prazo essa prática, limitando o seu sucesso em termos de intervenção terapêutica (Skarfors, Wegener, Lithell, &

Selinus, 1987). De facto, um dos pontos cruciais deste tipo de intervenção reside na baixa aderência e motivação destes pacientes para manterem uma prática continuada de exercício físico regular a longo termo, o que pode ajudar também a explicar os baixos níveis de actividade física que, em geral, caracterizam os doentes com DM2 (Gautier, 2004). Por outro lado, ainda não existe um consenso generalizado sobre as características precisas do exercício físico a serem transmitidas aos doentes com DM2 (como o tipo, a frequência, a intensidade e a duração), bem como a falta de orientação prática e/ou de diferenças entre as várias recomendações actuais (Gautier, 2004). Na tentativa de responder a esta problemática, vários trabalhos tentaram explorar os efeitos de diferentes formas de exercício físico na melhoria do controlo glicémico (Henriksen, 2002), na composição corporal (Cuff et al., 2003), assim como nos factores de risco cardiovascular (Kohut et al., 2006). Neste sentido, existem algumas evidências na literatura de que o exercício físico combinado, englobando o exercício aeróbio e o de resistência muscular, pode promover melhorias mais significativas, nas várias componentes referidas, em doentes com DM2, em comparação com o treino envolvendo apenas uma das componentes (aeróbio vs resistência muscular) (Praet & van Loon, 2007). Tem igualmente sido observado por vários autores que o exercício físico realizado com uma maior frequência semanal, permite obter resultados mais expressivos ao nível da melhoria da composição corporal e do controlo glicémico, do que aquele realizado de forma menos frequente (Vancea et al., 2009). No entanto, os efeitos benéficos do treino físico de longa duração no controlo glicémico parecem perder-se completamente 6 a 14 dias após ter terminado o processo de treino (Hittel, Kraus, Tanner, Houmard, & Hoffman, 2005). As recomendações mínimas relativas à frequência das sessões de exercício referidas por algumas organizações (Albright et al., 2000; American Diabetes Association, 2007; Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, 2008), de pelo menos 3 sessões por semana e não mais de 2 dias consecutivos sem actividade física, poderão ser consideradas apenas como uma dose mínima terapêutica, inferior à ideal, no auxílio ao tratamento de indivíduos com DM2 (American Diabetes Association, 2007). De facto, a quantidade do dispêndio energético, parece ser a principal determinante das

alterações da homeostasia da glicose motivada pelo exercício físico (Larsen, Dela, Madsbad, & Galbo, 1999). Neste sentido, a menor intensidade do exercício deverá ser compensada por um aumento da duração das sessões (Praet & van Loon, 2007). Por outro lado, também têm surgido evidências na literatura de que o treino físico supervisionado por um treinador, representa uma melhor estratégia ao nível da intervenção com pacientes diabéticos do tipo 2, comparativamente ao treino sem supervisão (Alam et al., 2004).

Alguns dos estudos que se debruçaram sobre o efeito da actividade física e do exercício físico na DM2 apresentam, regra geral, uma duração relativamente curta (2 a 4 meses) (Nathan et al., 2006), apenas com o intuito de serem observadas alterações associadas a uma mudança dos níveis de actividade física/exercício físico através da implementação de programas específicos, não reflectindo por isso a realidade de uma mudança efectiva do estilo de vida do paciente diabético. Por outro lado, vários estudos entretanto publicados sobre este tema, parecem evidenciar importantes limitações metodológicas, como sejam, programas de intervenção mal controlados (Bjorgaas, Vik, Stolen, Lydersen, & Grill, 2008), ausência de grupo de controlo (Alam et al., 2004; Cauza et al., 2009; Maiorana, O'Driscoll, Goodman, Taylor, & Green, 2002; Marcus et al., 2008; Tokmakidis, Zois, Volaklis, Kotsa, & Touvra, 2004), ou um grupo controlo composto por indivíduos saudáveis em comparação com um grupo de intervenção com doentes diabéticos do tipo 2 (Lazarevic et al., 2006), e grupos de intervenção com um reduzido número de elementos (Alam et al., 2004; Cuff et al., 2003; Marcus et al., 2008; Skarfors, Wegener, Lithell, & Selinus, 1987; Stolinski et al., 2008; Tokmakidis, Zois, Volaklis, Kotsa, & Touvra, 2004). Da mesma forma, em alguns trabalhos, inexplicavelmente, o grupo controlo também realizou exercício físico (Fenicchia et al., 2004), enquanto que num outro estudo, a amostra foi constituída por uma mistura de sujeitos com DM2 e indivíduos saudáveis (Wallace, Mills, & Browning, 1997). Para além destes, há ainda a referir um outro trabalho sobre este tópico cujo desenho experimental não incrementou significativamente os índices de actividade física comparativamente à situação pré-programa (Smutok et al., 1994), situação que pode justificar o facto de não terem sido observadas melhorias no controlo metabólico nos sujeitos que realizaram exercício físico. Num dos

estudos com um programa de intervenção mais longos que encontrámos na literatura (2 anos), foram referidas, pelos autores, dificuldades em manter os sujeitos motivados e empenhados no programa de treino, o que, associado ao baixo número de elementos da amostra que concluíram a totalidade do protocolo experimental (6 sujeitos), pode ajudar a explicar o facto de não ter sido identificado nenhum efeito significativo do programa nas variáveis somáticas, metabólicas e das lipoproteínas sanguíneas estudadas (Skarfors, Wegener, Lithell, & Selinus, 1987).

Parece, assim, haver uma escassez de estudos de intervenção com implementação de programas de exercício físico controlados e mais prolongados no tempo, de forma a ser possível perceber como as alterações bioquímicas e morfológicas normalmente observadas no curto prazo, se comportam em períodos de intervenção mais longos. Neste sentido, o presente estudo tem como principal objectivo a avaliação longitudinal do efeito de um programa de intervenção com 5 sessões semanais de exercício físico e com uma duração de 32 meses, na modificação de alguns dos factores de risco das DCV (tensão arterial, perfil lipídico e lipoproteico) e do sistema global de pontuação do risco de um evento cardiovascular fatal num período de 10 anos (*Systematic Coronary Risk Evaluation* – SCORE) (Conroy et al., 2003). Para além destes parâmetros, pretende-se ainda perceber como varia a resistência à insulina, o controlo glicémico e a composição corporal ao longo do programa e, em simultâneo, identificar o efeito da assiduidade às sessões de exercício na possível variação de cada uma das variáveis avaliadas.

2. Revisão Bibliográfica

A DM resulta de uma deficiente secreção relativa ou absoluta de insulina pelas células β do pâncreas, e/ou de uma maior ou menor resistência a esta hormona por parte das células dos tecidos alvo. Caracteriza-se normalmente pelo aumento das concentrações da glicose sanguínea, associado a anomalias dos metabolismos dos hidratos de carbono, das gorduras e das proteínas, e a uma variedade de complicações macro e microvasculares (World Health Organization, 1999).

De acordo com a IDF, estima-se que no ano de 2007 cerca de 246 milhões de pessoas sofriam de DM por todo o mundo (prevalência de 6,0%), número que poderá vir a aumentar para os 380 milhões no ano de 2025 (prevalência de 7,3%) (International Diabetes Federation, 2006). Recentemente foram divulgados os resultados preliminares do estudo realizado entre Janeiro de 2008 e Janeiro de 2009, pelo grupo de trabalho criado pela Sociedade Portuguesa de Diabetologia para o estudo da prevalência da diabetes em Portugal (Estudo da prevalência da diabetes em Portugal, 2009). De acordo com o mesmo, Portugal tem actualmente 905.035 doentes com DM no escalão etário entre os 20 e os 79 anos, correspondendo a uma prevalência de 11,7% (IC 95%: 10,8% – 12,6%). Foram igualmente observadas diferenças significativas entre os sexos, com a doença a ser mais prevalente nos homens (14,2%; IC 95%: 12,5% – 15,5%) do que nas mulheres (9,5%; IC 95%: 8,5% – 10,6%). Os dados do mesmo estudo sobre os indivíduos com elevado risco de desenvolverem a doença são igualmente alarmantes, com uma prevalência de 12,6% (IC 95%: 11,6% – 13,6%) da tolerância diminuída à glicose (*Impaired Glucose Tolerance* – IGT), de 8,2% (IC 95%: 7,4% - 9,0%) da anomalia da glicemia em jejum (*Impaired Fasting Glucose* – IFG) e de 2,4% (IC 95%: 1,9% – 2,9%) da IGT + IFG, situando-se assim nos 23,2% a estimativa total da “pré-diabetes” em Portugal. Estas estimativas revelam o verdadeiro carácter epidémico da DM por todo o mundo, com especial preocupação nas sociedades desenvolvidas e em vias de desenvolvimento (King, Aubert, & Herman, 1998). A DM2 representa a

forma mais comum da doença, sendo o número cada vez mais expressivo de doentes explicado pelo aumento populacional, pelo número cada vez maior de pessoas com idade avançada, pelo incremento cada vez mais expressivo da urbanização e pelo agravamento da prevalência da obesidade e da inactividade física (Wild, Roglic, Green, Sicree, & King, 2004). Um dado especialmente preocupante reside no rápido aumento da incidência da DM2 em adolescentes (Pinhas-Hamiel et al., 1996), em grande parte associado a um aumento dos índices de obesidade e ao histórico familiar de ascendentes portadores da doença (Bjornholt et al., 2000). Para além dos factores genéticos e da obesidade abdominal, são actualmente reconhecidos outros factores de risco da diabetes, nomeadamente os hábitos alimentares, o estilo de vida sedentário, a HTA, a dislipidemia, a resistência à acção da insulina (Hussain, Claussen, Ramachandran, & Williams, 2007) e a idade (Qiao et al., 2003), fazendo alguns destes factores também parte do diagnóstico do Síndrome Metabólico (SMet) (Grundy, Brewer, Cleeman, Smith, & Lenfant, 2004).

Estimativas sobre o custo total da diabetes no ano de 2007 nos Estados Unidos da América (EUA) apontam para \$174 biliões, correspondendo a 11% dos custos totais de saúde naquele país (American Diabetes Association, 2008). Na Europa, os custos médicos directos totais da DM2 em 8 países europeus foi estimado em cerca de €29 biliões por ano (com recurso a dados de 1999) (Jonsson, 2002). Este dados demonstram a enorme despesa que as várias sociedades têm de suportar no tratamento da diabetes, realçando a importância da prevenção como meio de sustentar o sucessivo incremento da prevalência da doença a nível mundial e das respectivas complicações tardias. Efectivamente, num estudo de intervenção ao nível dos estilos de vida com aconselhamento para a prática de exercício físico num grupo de doentes com DM2, e que examinou posteriormente o impacto de diferentes incrementos no gasto energético em várias variáveis fisiológicas e bioquímicas, nos custos médicos directos e nos custos sociais directos e indirectos durante um período de 2 anos, demonstrou uma relação negativa e significativa ($p < 0,0001$) entre os custos relacionados com o tratamento destes doentes e o gasto energético ($\text{METs} \cdot \text{hora}^{-1} \cdot \text{semana}^{-1}$). Ou seja, o gasto energético estava inversamente relacionado com os custos de

prescrições médicas ($r=0,51$, $-\$18$), com outros custos médicos ($r=0,33$, $-\$23$), com custos sociais indirectos ($r=0,40$, $-\$36$) e com os custos totais ($r=0,60$, $-\$66$) (Di Loreto et al., 2005). Também a ADA e a EASD, numa declaração de consenso entre as duas organizações, referem que a alteração dos estilos de vida, com o objectivo de reduzir a massa corporal e aumentar os índices de actividade física, consiste no meio com melhor relação rendimento/custo no controlo da diabetes, embora, no entanto, raramente bem sucedida no longo prazo (Nathan et al., 2006).

A DM é uma doença grave com múltiplas complicações e uma mortalidade prematura elevada, correspondendo à quinta principal causa de morte em todo o mundo (Roglic et al., 2005). No entanto, as estatísticas reportadas baseadas em certificados de óbito subestimam normalmente a mortalidade associada à diabetes (Fuller, Elford, Goldblatt, & Adelstein, 1983), devido a grande parte dos pacientes diabéticos falecer de DCV ou de doença renal e não de uma causa relacionada directamente com a diabetes, como a cetoacidose ou a hipoglicemia (Morrish, Wang, Stevens, Fuller, & Keen, 2001).

Classificação

A Organização Mundial de Saúde (*World Health Organization* – WHO) tem publicado orientações para a classificação da DM desde 1965 (World Health Organization, 1965). Mas foi em 1980 (World Health Organization, 1980) que uma comissão de especialistas, sob a alçada dessa organização, publicou uma classificação amplamente aceite pela comunidade científica, a qual propunha duas grandes categorias de DM, com as designações de diabetes *mellitus* insulino dependente (*insulin dependent diabetes mellitus* – IDDM) ou do tipo 1, e diabetes *mellitus* não-insulino dependente (*non insulin dependent diabetes mellitus* – NIDDM) ou do tipo 2. Foram também incluídos três outros tipos de distúrbios do metabolismo da glicose, nomeadamente a IGT, a diabetes *mellitus* gestacional (*gestational diabetes mellitus* – GDM) e os “outros tipos” de diabetes *mellitus*. A categoria IGT foi inicialmente recomendada pelo *US National Diabetes Data Group* em 1979 (National Diabetes Data Group, 1979) e posteriormente incluída no relatório da WHO

de 1980, para realçar uma condição de aumento do risco de progressão para diabetes, embora considerando que muitos sujeitos nesta condição possam reverter para uma situação normal de tolerância à glicose. Visou também reconhecer o aumento do risco das DCV em pessoas com esta anomalia, sendo encarada não como uma situação clínica em si, mas como um factor de risco para uma diabetes futura e/ou outras consequências adversas. A GDM, também incluída no relatório da WHO de 1980, representava uma situação de hiperglicemia de severidade variável, diagnosticada pela primeira vez durante a gravidez. Não excluía a possibilidade da intolerância à glicose ser precedente à gravidez (não tendo no entanto sido diagnosticada), aplicando-se a designação independentemente de ser necessária insulina no tratamento, ou da condição de intolerância à glicose persistir após o parto. No que diz respeito à categoria de “outros tipos” de DM, representava uma classe com um menor número de casos diagnosticados, sendo motivada por patologias ou doenças bem definidas, nomeadamente, doenças do foro pancreático e endócrino, toxicidade induzida por drogas ou químicos, anomalias genéticas com alteração do receptor de insulina, assim como outro tipo de síndromes genéticas (National Diabetes Data Group, 1979).

Em 1985 foi produzido um novo relatório pela WHO (World Health Organization, 1985), no qual suprimia os termos “tipo 1” e “tipo 2”, mantendo-se apenas as designações IDDM e NIDDM. Foi também adicionada nesta classificação, uma nova categoria denominada de diabetes *mellitus* relacionada com a má nutrição (*malnutrition-related diabetes mellitus* – MRDM) e mantidas as categorias IGT, GDM e “outros tipos” de DM. Este documento tentou alcançar um compromisso entre uma classificação clínica e etiológica, mesmo quando não fosse possível conhecer uma etiologia específica. Posteriormente, em 1998, a WHO elaborou uma consulta a vários especialistas para uma actualização da classificação de 1985, da qual resultou a preparação do relatório *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications* (1999) (Quadro 1) (World Health Organization, 1999). Este, apontou no sentido da remoção dos termos “IDDM” e “NIDDM” por terem suscitado alguma confusão, nomeadamente por induzir a uma classificação dos pacientes com base no tratamento prescrito em vez da etiopatogenia específica da doença. Foram também reintroduzidas

as designações “tipo 1” e “tipo 2”, incluindo a DM1 a maioria dos casos propensos à cetoacidose cujo processo etiológico leva à destruição das células beta dos ilhéus pancreáticos por um processo auto-imune e aqueles que também evidenciavam a destruição das células beta, mas cuja etiologia era desconhecida (idiopática). A DM2, por outro lado, resulta de uma deficiência na secreção de insulina, quase sempre acompanhada por uma forte contribuição da resistência periférica a esta hormona. Foi retirada ainda desta classificação a classe MRDM, por não existirem evidências científicas suficientes que suportassem a tese de que a má nutrição ou uma deficiência proteica, por si só, pudessem ser responsáveis pelo despoletar da diabetes. A classe de IGT era agora considerada como um estadio de anomalia da regulação da glicose, uma vez que este pode ser observado em qualquer situação de hiperglicemia, não sendo no entanto classificado como diabetes. O estadio clínico de IFG foi introduzido para classificar os indivíduos que apresentam valores da glicemia de jejum acima do normal, mas abaixo dos valores de diagnóstico da diabetes. Neste sentido, a alteração da regulação da glicose determinada a partir da IGT e da IFG, refere-se a um estadio metabólico intermediário entre a homeostasia normal da glicose e a diabetes. Os dois parâmetros não são no entanto permutáveis entre si, e representam diferentes anomalias da regulação da glicose: em jejum (IFG) e no pós-prandial (IGT). A diabetes gestacional (*gestational diabetes* – GD) foi mantida neste relatório, incorporando outras designações anteriormente utilizadas como a deficiência gestacional da tolerância à glicose (*gestational impaired glucose tolerance* – GIGT) (Lao & Tam, 1997) e GDM (Persson, Edwall, Hanson, Nord, & Westgren, 1997).

Em Novembro de 2005, um grupo de assessoria técnica da WHO e da IDF reuniu em Genebra com o intuito de fazer uma nova revisão e actualização das recomendações vigentes. Desse encontro foi emanado o relatório *Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia* (2006) (WHO/IDF, 2006), no qual constam algumas recomendações de actualização, centrando-se estas essencialmente ao nível dos valores critério de diagnóstico, mantendo as anteriores designações de desordens glicémicas. Foi também sugerido a utilização do termo normoglicemia, para níveis de glicose plasmática associados com um baixo

risco do despoletar da diabetes ou de DCV, sendo definido como valores inferiores àqueles utilizados para o diagnóstico da hiperglicemia intermédia.

Quadro 1 – Classificação etiológica das desordens da glicemia, adaptado do relatório da World Health Organization de 1999.

Tipo 1

Auto-imune
Idiopática

Tipo 2**Outros tipos específicos**

Defeitos genéticos das células β
Defeitos genéticos da acção da insulina
Doenças do pâncreas exócrino
Endocrinopatias
Induzida por fármacos ou químicos
Infecções
Formas infrequentes de diabetes auto-imune
Outros síndromes genéticos por vezes associados à diabetes

Diabetes gestacional

Adaptado de Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications (World Health Organization, 1999).

Diagnóstico, fisiopatologia e tratamento

Os critérios de diagnóstico da diabetes e da hiperglicemia intermédia têm sido publicados e actualizados pela WHO desde 1965 (World Health Organization, 1965). A principal evolução centra-se na redução do valor da glicemia de jejum no diagnóstico da diabetes e da IGT, desde o relatório da 1980 até aos actuais valores de corte (Quadro 2). O último relatório conjunto da WHO e da IDF (WHO/IDF, 2006) não propõem nenhuma alteração aos critérios de diagnóstico definidos em 1999, considerando que estes distinguem efectivamente um grupo de indivíduos com um significativo aumento de mortalidade prematura e do risco de complicações macro e microvasculares. Faz, no entanto, algumas recomendações, nomeadamente: I) utilizar o termo normoglicemia para definir níveis de glicose associados a um baixo risco de desenvolver diabetes ou DCV, que consistem nos valores abaixo daqueles utilizados para definir a hiperglicemia intermédia; II) considerar as categorias IGT e IFG como estadios de hiperglicemia intermédia para uma avaliação geral dos riscos para a diabetes, as DCV, ou ambos; III) utilizar a glicose do plasma venoso como método standard para medir e reportar as concentrações de glicose no sangue; IV) não considerar a

hemoglobina glicada A1c (HbA1c) como um teste de diagnóstico adequado para a diabetes ou a hiperglicemia; e V) manter o teste de tolerância oral à glicose (TTOG) como meio de diagnóstico. Esta última recomendação, de manutenção do TTOG, é justificada com o facto da avaliação da glicemia de jejum, por si só, não conseguir diagnosticar cerca de 30% dos casos de diabetes, o TTOG ser o único meio de identificar indivíduos com IGT, e o mesmo teste ser frequentemente necessário para confirmar ou excluir uma anomalia de tolerância à glicose na população assintomática. Recomenda também a utilização do TTOG em indivíduos diagnosticados com IFG, de forma a ser possível determinar o status de tolerância à glicose.

Quadro 2 – Resumo da evolução dos critérios de diagnóstico para diabetes e hiperglicemia intermédia da World Health Organization/International Diabetes Federation.

	1965	1980	1985	1999
Normal				
Glicose de jejum	Não especificado	Não definido	Não definido	$<6,1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($<110 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$)
2-h glicose	$<6,1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($<110 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$)			$<7,8 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($<140 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$)
Diabetes				
Glicose de jejum	Não especificado	$\geq 8,0 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($\geq 144 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$) e/ou	$\geq 7,8 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($\geq 140 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$) ou	$\geq 7,0 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($\geq 126 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$) ou
2-h glicose	$\geq 7,2 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($\geq 130 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$)	$\geq 11,0 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($\geq 198 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$)	$\geq 11,1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($\geq 200 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$)	$\geq 11,1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($200 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$)
IGT				
Glicose de jejum	Referido como um estado fronteira	$<8,0 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($<144 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$) e	$<7,8 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($<140 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$) e	$<7,0 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($<126 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$) e
2-h glicose	$6,1 - 7,1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($110 - 128 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$)	$\geq 8,0 \text{ e } <11,0 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($\geq 144 \text{ e } <198 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$)	$\geq 7,8 \text{ e } <11,1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($\geq 140 \text{ e } <200 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$)	$\geq 7,8 \text{ e } <11,1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($\geq 140 \text{ e } <200 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$)
IFG				
Glicose de jejum	Não definido	Não definido	Não definido	$\geq 6,1 \text{ e } <7,0 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($\geq 110 \text{ e } <126 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$) e
2-h glicose				$<7,8 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($<140 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$)

Todos os valores da glicose são referentes ao plasma venoso.

Adaptado de Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia, WHO/IDF (2006) (WHO/IDF, 2006).

São actualmente aceites os critérios de diagnóstico da diabetes e da hiperglicemia intermédia definidos pela WHO e pela IDF (WHO/IDF, 2006), os quais constam no Quadro 3.

Quadro 3 – Critérios actuais de diagnóstico para a diabetes e a hiperglicemia intermédia da World Health Organization/International Diabetes Federation.

Diabetes	
Glicose de jejum	$\geq 7,0 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($\geq 126 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$) ou
Glicose às 2-h*	$\geq 11,1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($\geq 200 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$)
Tolerância Diminuída à Glicose (IGT)	
Glicose em jejum	$< 7,0 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($< 126 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$) e
Glicose às 2-h*	$\geq 7,8$ e $< 11,1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ (≥ 140 e $< 200 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$)
Glicose de Jejum Alterada (IFG)	
Glicose em jejum	$\geq 6,1$ e $< 7,0 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ (≥ 110 e $< 126 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$) e
Glicose às 2-h*	$< 7,8 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($< 140 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$)

Todos os valores da glicose são referentes ao plasma venoso.

*Glicose no plasma venoso 2-h após a ingestão de 75g de carga oral de glicose.

Adaptado de *Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia, WHO/IDF (2006)* (WHO/IDF, 2006).

A ADA também tem publicado critérios de diagnóstico da diabetes e da regulação alterada da glicose, nomeadamente em 1997 (American Diabetes Association, 1997), e posteriormente em 2003 (Genuth et al., 2003), os quais foram tidos como referência nos critérios propostos pela WHO em 1999 (World Health Organization, 1999) e em 2006 (WHO/IDF, 2006), respectivamente.

Quadro 4 – Critérios actuais de diagnóstico para a diabetes e para a regulação alterada da glicose da American Diabetes Association.

Categoria	Teste	
	Glicose em jejum	Glicose às 2-h*
Normal	$< 5,6 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($< 100 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$)	$< 7,8 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($< 140 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$)
IFG	$5,6\text{-}6,9 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($100\text{-}125 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$)	—
IGT	—	$7,8\text{-}11,0 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($140\text{-}199 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$)
Diabetes**	$\geq 7,0 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($\geq 126 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$)	$11,1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($\geq 200 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$)

Todos os valores da glicose são referentes ao plasma venoso.

*Glicose no plasma venoso 2-h após a ingestão de 75g de carga oral de glicose.

**O diagnóstico da diabetes requer confirmação num dia em separado.

Adaptado de *Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus, ADA (2003)* (Genuth et al., 2003).

Numa comparação entre os últimos valores critério definidos pela ADA e pela WHO (quadro 5), não existem diferenças entre ambas ao nível do diagnóstico da diabetes [glicose no plasma de jejum $\geq 7,0 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($\geq 126 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$) ou TTOG $\geq 11,1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($\geq 200 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$)] e da IGT [glicose no TTOG $\geq 7,8 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($\geq 140 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$) e $< 11,1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($< 200 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$)]. No entanto, na categoria IFG existem algumas divergências nos valores plasmáticos da

glicose, sendo os valores critério da ADA de $\geq 5,6 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($\geq 100 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$) e $< 7,0 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($< 126 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$), e os da WHO/IDF de $\geq 6,1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($\geq 110 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$) e $< 7,0 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($< 126 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$). A WHO/IDF decidiram manter o valor de corte inicial da categoria IFG em $6,1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($110 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$), com base na preocupação do aumento significativo da prevalência da IFG se fosse adoptado o valor de corte de $5,6 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($100 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$), com impacto ao nível da saúde individual dos pacientes e dos sistemas de saúde. Consideram, também, que não existem evidências de qualquer benefício, em termos de resultados adversos ou da diminuição da progressão para diabetes dos indivíduos identificados com IFG, da utilização dos valores de corte propostos pela ADA (2003) (WHO/IDF, 2006).

Recentemente, um grupo de especialistas indicados pela ADA, pela EASD e pela IDF, sugerem a utilização da HbA1c como método de diagnóstico da diabetes ($\geq 6,5\%$) e de indivíduos com necessidade de intervenção preventiva, normalmente designados de pré-diabéticos ($\geq 6,0$ e $< 6,5\%$) (Nathan et al., 2009). A A1c consiste numa forma de hemoglobina que é indicativa da média da concentração de glicose no sangue num período de 4 a 12 semanas, sendo a proporção normal de referência de aproximadamente 4 a 5,9%, e a recomendação para doentes com DM2 inferior a 7% (Sacks et al., 2002). A relação entre os níveis de glicemia crónica e as complicações tardias da diabetes parece ocorrer de forma contínua, com o teste da HbA1c a representar uma medida precisa dos níveis crónicos da glicose no sangue, apresentando também melhores correlações com as complicações da diabetes do que a determinação de uma glicemia de jejum ocasional (Nathan et al., 2009).

Quadro 5 – Comparação entre os critérios de diagnóstico para glicemia normal, diabetes e regulação alterada da glicose, adoptados pela American Diabetes Association (2003) e pelas World Health Organization/International Diabetes Federation (2006).

	ADA 2003	WHO/IDF 2006
Normal		
Glicose de jejum	<5,6 mmol·L ⁻¹ (<100 mg·dL ⁻¹)	—
Glicose às 2-h*	<7,8 mmol·L ⁻¹ (<140 mg·dL ⁻¹)	—
IFG		
Glicose de jejum	≥5,6 e <7,0 mmol·L ⁻¹ (≥100 e <126 mg·dL ⁻¹)	≥6,1 e <7,0 mmol·L ⁻¹ (≥110 e <126 mg·dL ⁻¹)
Glicose às 2-h*	—	<7,8 mmol·L ⁻¹ (<140 mg·dL ⁻¹) ^e
IGT		
Glicose de jejum	—	<7,0 mmol·L ⁻¹ (<126 mg·dL ⁻¹) se medido ^e
Glicose às 2-h*	≥7,8 e <11,1 mmol·L ⁻¹ (≥140 e <200 mg·dL ⁻¹)	≥7,8 e <11,1 mmol·L ⁻¹ (≥140 e <200 mg·dL ⁻¹) ^e
Diabetes		
Glicose de jejum	≥7,0 mmol·L ⁻¹ (≥126 mg·dL ⁻¹)	≥7,0 mmol·L ⁻¹ (≥126 mg·dL ⁻¹)
Glicose às 2-h*	≥11,1 mmol·L ⁻¹ (≥200 mg·dL ⁻¹) ^{ou}	≥11,1 mmol·L ⁻¹ (≥200 mg·dL ⁻¹) ^{ou}

Todos os valores da glicose são referentes ao plasma venoso.

*Glicose no plasma venoso 2-h após a ingestão de 75g de carga oral de glicose.

Adaptado de *Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia* (WHO/IDF, 2006).

Diabetes mellitus do tipo 1 (DM1)

A DM1 resulta de um processo de destruição das células β dos ilhéus pancreáticos, principalmente por um mecanismo auto-imune, no qual participam factores genéticos e ambientais (Morran, Omenn, & Pietropaolo, 2008). Afecta maioritariamente crianças e adolescentes, apresentando um quadro clínico com sinais ou sintomas como a hiperglicemia, a polidipsia, a poliúria, a polifagia, a perda de peso, a visão turva e, nos casos mais severos, a cetoacidose e o coma (World Health Organization, 1999).

Num indivíduo normal, o sistema imunitário está funcionalmente equilibrado e regulado, possuindo a capacidade de promover e suprimir respostas celulares aos agentes patogénicos (Morran, Omenn, & Pietropaolo, 2008). Contudo, os doentes que desenvolvem a DM1 reagem de forma anormal a estes agentes, estimulando o organismo a produzir auto-anticorpos, como os auto-anticorpos anti-células dos ilhéus (ICA) de Langerhens, com a consequente infiltração tecidual de células T e B, de macrófagos e de células dendríticas, conduzindo à destruição das células β e à consequente falência da produção de insulina (Bardsley & Want, 2004). As células T, as células B e os macrófagos comunicam entre si via apresentação do antígeno, podendo activar-se mutuamente através de citocinas ou por via da comunicação directa celular mediada por receptores de superfície

(Morran, Omenn, & Pietropaolo, 2008). Para além dos ICA, são produzidos também outros tipos de auto-anticorpos, como os anti-insulina (*insulin autoantibodies* – IAA), anti-ácido glutâmico descarboxilase (*glutamic acid decarboxylase autoantibodies* – GADA) e anti-tirosina fosfatase (*tyrosine phosphatase-like molecule autoantibodies* – IA-2) que podem estar presentes durante meses ou anos numa fase pré-clínica antes da manifestação da diabetes (Atkinson & Eisenbarth, 2001). O desenvolvimento destes marcadores pode ser influenciado por factores genéticos e ambientais, sendo a sua identificação sanguínea um procedimento útil de rastreio para verificar a predisposição individual para a DM1, nomeadamente em indivíduos em maior risco, como crianças com familiares de primeiro grau portadores da doença (Hummel et al., 2004). Normalmente, um ou mais destes auto-anticorpos estão presentes em 85 a 90% dos indivíduos, quando a hiperglicemia de jejum é inicialmente detectada (Gavin et al., 2003). Nesta forma de diabetes, o grau de destruição das células β é bastante variável, ocorrendo rapidamente em alguns indivíduos (principalmente latentes e crianças) e mais lentamente em outros (essencialmente adultos) (Zimmet et al., 1994). Alguns pacientes, particularmente crianças e adolescentes, podem apresentar cetoacidose como primeiro sinal de manifestação da doença. Outros apresentam uma hiperglicemia de jejum modesta que se pode rapidamente alterar para uma hiperglicemia mais severa e/ou cetoacidose na presença de determinadas infecções ou em outras situações de stress. Outros ainda, particularmente adultos, podem reter algumas células β funcionais, em quantidade suficiente de modo a prevenir a cetoacidose durante vários anos (Gavin et al., 2003). Neste sentido, apesar da diabetes auto-imune ocorrer maioritariamente em crianças e adolescentes, pode também ocorrer em idades mais avançadas podendo, no entanto, apresentar características clínicas um pouco diferentes.

Algumas formas de DM1 não apresentam uma etiologia conhecida (idiopática), evidenciando uma insulinopenia permanente com propensão para a cetoacidose, mas sem a presença do mecanismo auto-imune. São, no entanto, uma minoria os pacientes que apresentam esta categoria de DM1, e

a maioria daqueles que a manifestam têm origens africanas ou asiáticas (Gavin et al., 2003).

Embora não se tenha ainda descoberto uma cura para a DM1, têm sido validadas várias abordagens terapêuticas ao nível do sistema imunitário do modelo animal (Tian et al., 2007), tendo algumas destas intervenções já progredido para testes clínicos em humanos com DM1 recém-diagnosticada (Herold et al., 2002). Grande parte das terapias que estão a ser estudadas envolvem imunossupressão, imunomodulação, terapias antigénio específicas, ou uma combinação destas abordagens (Jahromi & Eisenbarth, 2007). Por outro lado, apesar de haver ainda muito por perceber sobre a etiologia e a fisiopatologia desta importante desordem auto-imune, sabe-se que factores genéticos e ambientais contribuem para uma maior susceptibilidade (Redondo et al., 2001). São vários os genes que parecem influenciar a susceptibilidade para a DM1 (Jahromi & Eisenbarth, 2007), no entanto o sistema antígeno leucocitário humano (*human leukocyte antigens* – HLA) de histocompatibilidade humano, localizado no braço curto do cromossoma 6, afigura-se de longe como o mais forte potenciador da susceptibilidade ou resistência a este tipo de diabetes, podendo contribuir com cerca de 45% da susceptibilidade genética para a doença (Buzzetti, Quattrocchi, & Nistico, 1998). Outro importante gene que se sabe contribuir para a etiologia da DM1 está localizado na região promotora de insulina no cromossoma 11 (Davies et al., 1994). De entre os factores ambientais, os principais candidatos que têm sido propostos como tendo influência no despoletar da DM1, encontram-se o leite de vaca (Akerblom et al., 2005), os cereais (Jahromi & Eisenbarth, 2007) e as infecções virais (Lonnrot et al., 2000).

A terapêutica hormonal de substituição com insulina, consiste na forma de tratamento mais comum nos doentes com DM1. Existem vários tipos de insulina no mercado, nomeadamente com diferentes velocidades de acção (ultra-rápida, rápida, intermédia, lenta e mista) e de dois grandes tipos: insulina humana convencional e análogos de insulina (DeWitt & Hirsch, 2003). A disponibilidade de novos análogos de insulina, com uma latência e duração na acção mais próximas da secreção normal humana, permitiu simplificar significativamente o ajustamento da dosagem, aumentando desta forma a flexibilidade para o doente (Hartman, 2008). Uma das maiores

preocupações no tratamento com insulina, com vista a um óptimo controlo glicémico, é a propensão destes pacientes para a hipoglicemia, podendo afectar seriamente o seu bem-estar (Frier, 2008). Devido aos avanços tecnológicos, existem actualmente bombas infusoras de insulina no mercado bastante seguras, eficientes e de fácil utilização, possibilitando aos doentes diabéticos do tipo 1 realizarem várias actividades (nomeadamente actividade física), sem perderem o controlo glicémico, reduzindo a incidência de episódios de hipoglicemia e aumentando a qualidade de vida destes doentes (Mendez Lopez, 2008).

Para além da terapêutica insulínica, têm sido feitos progressos importantes nos últimos 10 anos na procura de uma cura para a doença, recorrendo essencialmente a novas técnicas tendo os genes como alvos (Claiborn & Stoffers, 2008). Algumas das abordagens envolvem a terapia de substituição das células produtoras de insulina, com recurso a fontes alternativas como células estaminais, replicação de células β , transplante dos ilhéus humanos e de trans-diferenciação pâncreas/fígado (Claiborn & Stoffers, 2008). O transplante pancreático, como forma de terapêutica da DM1, teve inicialmente índices elevados de rejeição, tornando-se num obstáculo a ser considerado como um método válido de tratamento alternativo. Actualmente, o transplante pancreático tem ocupado um lugar importante como alternativa terapêutica, devido aos novos regimes de imunossupressão e de aperfeiçoamento das técnicas cirúrgicas (Montiel et al., 2006).

Diabetes mellitus do tipo 2 (DM2)

A DM2 consiste numa desordem metabólica crónica, que resulta de uma deficiente secreção de insulina pelas células β do pâncreas e de uma resistência à acção desta hormona pelos tecidos alvo (World Health Organization, 1999). A DM2 afecta mais de 90% do total dos doentes com diabetes (Giorgino, Laviola, & Leonardini, 2005), consistindo numa patologia que envolve as células β do pâncreas, o fígado e os tecidos alvo periféricos, nomeadamente o tecido muscular esquelético e o tecido adiposo (DeFronzo, Bonadonna, & Ferrannini, 1992).

Tem sido observada uma elevada prevalência de intolerância à glicose e de DM2 entre certos grupos étnicos, como os Índios Pima, nativos americanos, hispano-americanos, afro-americanos, entre outros (Carter, Pugh, & Monterrosa, 1996). Destes, os Índios Pima do Arizona apresentam a mais alta taxa de prevalência da diabetes em todo o mundo, com cerca de 50% da sua população, entre os 30 e os 64 anos, a ser portadora de DM2 (Pavkov et al., 2007). A severidade da resistência à insulina revelou-se como o mais forte preditor da DM2 nestes grupos com elevado risco de desenvolverem a doença (Harris, 1995). Apesar da DM2 ser mais prevalente em pessoas de idade mais avançada, a resistência à insulina não se encontra limitada à população adulta. Tem sido observado um aumento do número de crianças e adolescentes que apresentam resistência à acção da insulina e mesmo DM2, associadas a uma maior prevalência da obesidade nesta faixa etária (Pinhas-Hamiel et al., 1996).

No despoletar da DM2, estão normalmente envolvidos determinantes genéticos, com os factores ambientais (fundamentalmente o estilo de vida sedentário e a alimentação hipercalórica) a contribuir para o exacerbar do quadro clínico da doença (Figura 1) (Giorgino, Laviola, & Leonardini, 2005).

A hiperglicemia de jejum resulta, principalmente, de uma produção hepática basal de glicose descontrolada, inicialmente em consequência da resistência à insulina ao nível do fígado. Por outro lado, a hiperglicemia pós-prandial tem origem na secreção deficitária de insulina pelo pâncreas em resposta à ingestão de alimento, na alteração da produção hepática de glicose e na menor captação de glicose periférica pelos tecidos sensíveis à insulina, em particular o músculo esquelético. Estas alterações conduzem a um estado de hiperglicemia crónica, o qual pode contribuir para agravar ainda mais a capacidade de secreção das células β e a sensibilidade à insulina, através de um fenómeno conhecido como glicotoxicidade (Giorgino, Laviola, & Leonardini, 2005).

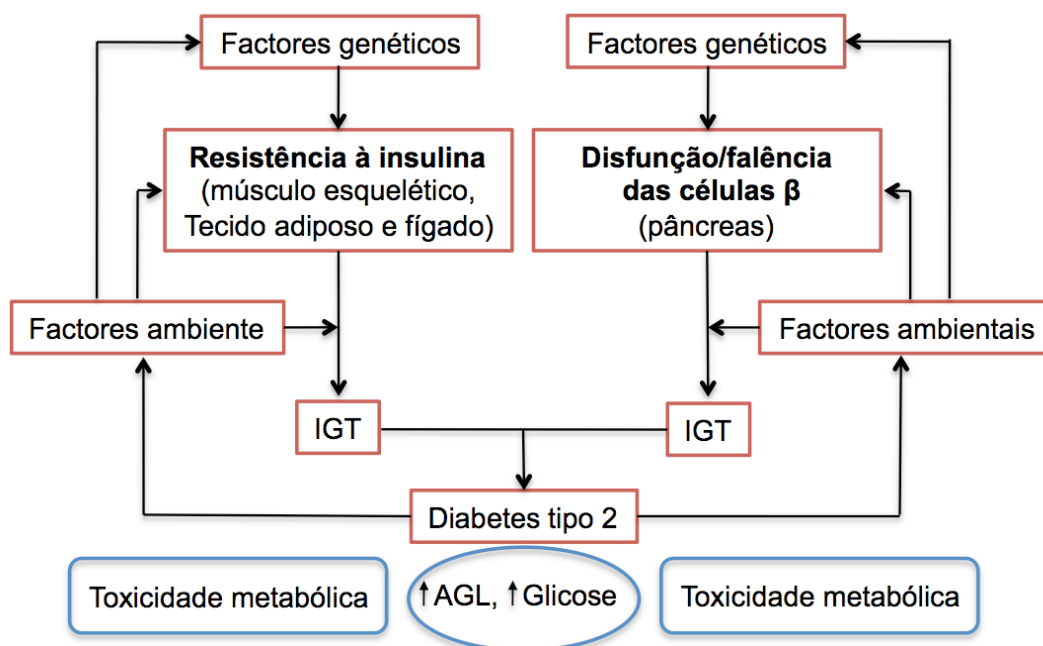


Figura 1 – Patogênese da diabetes *mellitus* do tipo 2 (DM2). Este esquema ilustra os factores conhecidos envolvidos no processo patogénico da DM2. Existem normalmente factores genéticos pré-estabelecidos que predis põem o indivíduo a desenvolver a DM2. A conjugação da resistência à insulina com a disfunção das células β , sob influência de determinados factores ambientais (estilo de vida sedentário e abundância de alimento), podem conduzir a um estado de tolerância diminuída à glicose (*Impaired Glucose Tolerance* – IGT). Posteriormente, pode decorrer a DM2, com agravamento da hiperglicemia e dos níveis elevados de ácidos gordos livres (AGL), resultando num estado de toxicidade metabólica que agrava ainda mais este processo, formando um ciclo vicioso.

Os elementos centrais da fisiopatologia da DM2 são o pâncreas, o fígado e o tecido muscular esquelético. O defeito primário, a sequência de eventos conducentes às anomalias observadas na DM2, assim como a sua contribuição relativa para o fenótipo global do diabético permanecem algo obscuros. Contudo, tem sido proposto que à medida que se deteriora a capacidade de acção da insulina, o organismo vai sendo menos capaz de alienar a glicose sanguínea, resultando numa hiperinsulinémia compensatória com o intuito de manter a euglicemia. No seguimento, uma disfunção das células β vai-se gradualmente manifestando, conduzindo a uma situação de incapacidade de manter um estado de hiperinsulinémia capaz de superar a resistência à insulina o que, eventualmente, vai conduzir a uma estado de pré-diabetes (IGT) e posteriormente à DM2 com presença de hiperglicemia (Figura 2) (Henry, 1998; Saltiel, 2000). Estudos longitudinais realizados nos Índios Pima, também sugerem que a deterioração da acção da insulina precede o desenvolvimento da DM2 e que a doença apenas se torna

evidente com a incapacidade secretória de insulina (Weyer, Bogardus, Mott, & Pratley, 1999). A resistência à insulina e a disfunção da sua secreção parecem assim representar os elementos nucleares da patogénese da DM2.

Os doentes com DM2 apresentam normalmente um grau variável de disfunção das células β , em associação a uma resistência à insulina ao nível hepático, adiposo e muscular esquelético, conduzindo por um lado a um excesso de produção de glicose (Henry, 2003) e, por outro, a uma incapacidade de a fazer entrar nos tecidos alvo periféricos (Petersen & Shulman, 2006). Para além do importante papel da insulina no metabolismo da glicose, ela também participa no metabolismo dos aminoácidos e no armazenamento e utilização dos ácidos gordos. A principal preocupação incide, normalmente, sobre a deterioração do metabolismo da glicose. No entanto, ao mesmo tempo, os ácidos gordos e os aminoácidos também não estão a ser metabolizados de forma adequada (Coulston & Peragallo-Dittko, 2004), o que justifica, em parte, a grande frequência com que os doentes diabéticos apresentam níveis desregulados dos lípidos sanguíneos (McGarry, 2002).

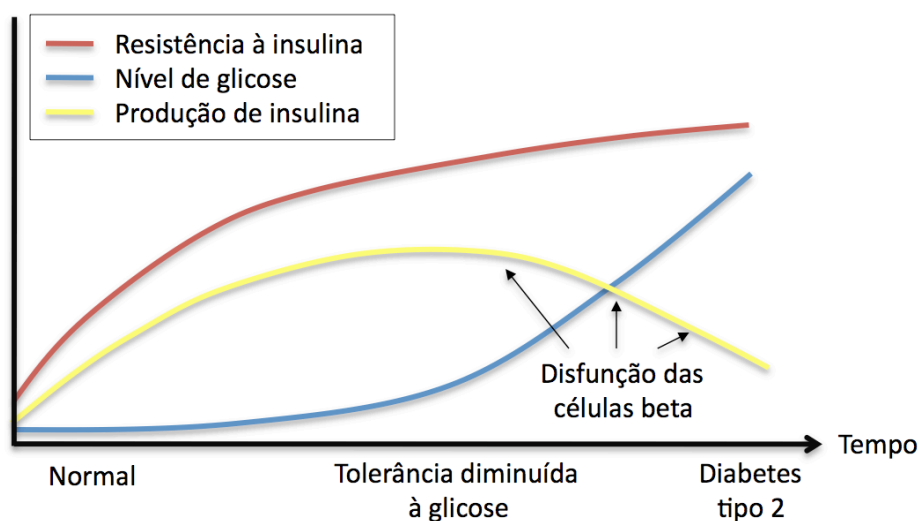


Figura 2 – Evolução natural da tolerância à glicose ao longo do tempo. Esta representação esquemática ilustra a progressão da tolerância à glicose desde um estado normal até à hiperglicémia ostensiva (DM2). Ao longo do tempo a resistência à insulina tende a agravar-se, resultando numa hiperinsulinémia compensatória. Inicialmente, esta resposta do pâncreas é suficiente para manter os níveis normais de glicose. Com o tempo, ocorre a disfunção progressiva das células β do pâncreas com diminuição gradual na secreção de insulina (Henry, 1998).

A resistência à insulina pode ser definida como a incapacidade de responder adequadamente às diferentes acções promovidas por esta hormona, nomeadamente manter a homeostasia sanguínea da glicose em reposta a níveis normais de insulina circulante. Desta forma, as células ficam privadas de glicose, o que pode ser crítico para a sua actividade metabólica (International Diabetes Federation, 2005). A resistência à acção da insulina está presente em aproximadamente 90% dos pacientes obesos com DM2 (Haffner et al., 1999), estando no entanto também presente em pessoas sem a doença. Cerca de 25% dos sujeitos não diabéticos evidencia um baixo grau de sensibilidade à insulina, semelhante àquele observado em pacientes com DM2 que apresentam um bom controlo da glicose sanguínea (Harris, 1993). A severidade da resistência à insulina varia bastante de pessoa para pessoa, tendendo a agravar-se progressivamente ao longo do tempo (Reaven, 1995) e estando frequentemente associada a um conjunto de anomalias metabólicas conhecido como SMet (World Health Organization, 1999). A obesidade parece ter aqui um papel importante, consistindo na causa mais comum para o despoletar da insulino-resistência e da DM2 (Kahn & Flier, 2000). Efectivamente, o excesso de acumulação de gordura nos adipócitos conduz a uma hipertrofia destas células, tornando-as menos receptivas a armazenar lípidos. Em consequência, a gordura passa a ser armazenada em maior quantidade no músculo, fígado e células β pancreáticas, contribuindo também para a resistência à acção da insulina nesses tecidos (Abrahamson & Dushay, 2005). Um modelo hipotético que tem sido avançado, sugere também que quando os adipócitos atingem um certo limiar, libertam substâncias em determinadas proporções que induzem a activação e infiltração dos macrófagos (Xu et al., 2003). Estas células, libertam posteriormente citocinas que podem alterar a sensibilidade dos adipócitos à insulina e estimular a activação e infiltração adicional de monócitos e macrófagos. Os pré-adipócitos também podem segregar citocinas sob a estimulação do factor de necrose tumoral - α (*tumor necrosis factor α* – TNF- α), o qual pode igualmente contribuir para a infiltração de macrófagos. Estes sinais de amplificação alteram cada vez mais a sensibilidade do adipócito à insulina e, eventualmente, originam também resistência à insulina sistémica

(Xu et al., 2003). Por outro lado, o excesso de ácidos gordos livres (AGL) nas células musculares esqueléticas, hepáticas e cardíacas conduz a uma subutilização do metabolismo energético da glicose, através da redução da actividade do complexo piruvato desidrogenase, consistindo este um dos principais determinantes da taxa de oxidação da glicose (Randle, Priestman, Mistry, & Halsall, 1994). Neste sentido, o efeito a longo termo do excesso de ácidos gordos intracelulares pode consistir num importante mecanismo potenciador da resistência à insulina na DM2 (Randle, Priestman, Mistry, & Halsall, 1994).

Ao nível hepático, a alteração do efeito da insulina e da glicemia na supressão da produção e libertação normal de glicose, pode induzir a uma taxa de libertação basal anormalmente elevada desta molécula, situação que contribui decisivamente para os níveis elevados de glicose sanguínea observados em jejum (Best et al., 1982). Numa situação de hiperinsulinémia, pode ser possível uma supressão adequada da produção de glicose hepática quando está presente a insulino-resistência, sendo desta forma retardado o quadro clínico de IFG. No entanto, à medida que se vai deteriorando a capacidade de libertação de insulina pelas células β , vai também diminuindo a capacidade de suprimir, por esta via, a produção hepática de glicose. Por outro lado, o quadro clínico pode agravar-se se estiver também presente uma secreção aumentada de glucagon (Bensal & Wang, 2008). Efectivamente, a excessiva secreção de glucagon pelas células α dos ilhéus de Langerhans do pâncreas, consiste num dos mais importantes fenómenos que contribui para o desenvolvimento da hiperglicemia de jejum no diabético, por estimulação da gliconeogénese hepática (Bensal & Wang, 2008). Sendo a insulina um supressor fisiológico da secreção de glucagon, a menor libertação de insulina pode conduzir a uma menor capacidade de suprimir a produção de glucagon pelas células α . Esta situação pode conduzir, por um lado, a uma menor aptidão de diminuir a produção de glicose pelo fígado por acção da insulina e, por outro, à própria estimulação da gliconeogénese hepática através da influência do glucagon, culminando num aumento exponencial da glicose sanguínea (Bensal & Wang, 2008).

Durante a ingestão alimentar, a glicose é parcialmente armazenada no fígado na forma de glicogénio hepático. No entanto, devido aos defeitos da sensibilidade deste tecido à acção da insulina e da glicose, ocorre um retardamento na supressão da produção de glicose hepática em pacientes com DM2 (Felig, Wahren, & Hendler, 1978). Este, consiste num importante efeito promotor da hiperglicemia pós-prandial observada em pacientes com IGT e DM2 (Felig, Wahren, & Hendler, 1978).

Uma vez que o tecido muscular esquelético é responsável pela grande parte da eliminação da glicose por estimulação insulínica (DeFronzo, Gunnarsson, Bjorkman, Olsson, & Wahren, 1985), a acção deficiente da insulina neste tecido provavelmente desempenha um importante papel na perda da homeostasia da glicose associada com a resistência à insulina. De facto, antecipando por vezes em décadas as disfunções metabólicas associadas à DM2, estão alterações patológicas ao nível do músculo esquelético, envolvendo o mecanismo de resposta à insulina, como as anomalias no processo de sinalização pós-receptor de insulina (Petersen & Shulman, 2006). A captação de glicose para o interior das células musculares requer a ligação da molécula de insulina a um receptor da superfície celular e a activação da cascata de sinalização desta hormona, a qual vai posteriormente promover a translocação dos transportadores de glicose do tipo 4 (*glucose transporter 4* – GLUT4) para a membrana plasmática promovendo a difusão facilitada da glicose através da membrana celular (Watson & Pessin, 2001). Nos indivíduos com DM2, a captação deficiente de glicose no músculo esquelético tem sido associada a um recrutamento inadequado dos GLUT4 para a membrana plasmática (Bjornholm & Zierath, 2005). De facto, apesar de poderem estar presentes concentrações normais de proteínas GLUT4 no citoplasma das células musculares, ocorre uma redução da expressão destes transportadores ao nível da membrana plasmática (Zierath, Krook, & Wallberg-Henriksson, 2000), sugerindo que a causa da resistência à insulina nas células musculares esqueléticas esteja, pelo menos em parte, na desregulação de um ou mais componentes da via de transdução de sinal da insulina. Neste sentido, várias hipóteses têm sido avançadas com o objectivo de esclarecer a deterioração do mecanismo de transporte da glicose para as células musculares esqueléticas, tendo sido

inicialmente proposto que os AGL contribuem para a resistência à insulina através da inibição da actividade das enzimas piruvato desidrogenase (Randle, Garland, Newsholme, & Hales, 1965), e glicogénio sintetase (Boden, Chen, Ruiz, White, & Rossetti, 1994). Estudos posteriores apontam no sentido de que o aumento dos AGL pode exercer uma inibição directa na actividade dos transportadores de glicose activados pela insulina (Roden et al., 1996). Outra hipótese levantada sugere que a elevação dos AGL inibe a actividade da fosfatidilinositol 3-quinase (*phosphatidylinositol 3-kinase* – PI3K) associada ao substrato 1 do receptor de insulina (*insulin receptor substrate-1* – IRS-1), atenuando desta forma o transporte de glicose para o interior da célula após estimulação da insulina (Dresner et al., 1999). Tem igualmente sido observado que elevações plasmáticas agudas de AGL estão relacionadas com a resistência à insulina no músculo esquelético, por alterações nas proteínas de sinalização da insulina, nomeadamente a redução da fosforilação da tirosina do IRS-1 e a diminuição da actividade da PI3K associada ao IRS-1, possivelmente na sequência da activação da proteína quinase C (*protein kinase C* – PKC) (Griffin et al., 1999). Este envolvimento do excesso de ácidos gordos no mecanismo fisiopatológico de resistência à insulina e de DM2 tem sido reforçado por fortes evidências epidemiológicas associando a obesidade com a diabetes (Beck-Nielsen, Vaag, Poulsen, & Gaster, 2003; Golay & Ybarra, 2005) e por observações relacionando as perturbações no metabolismo lipídico, como a elevação plasmática e tecidual de lípidos, com a deterioração da homeostasia da glicose em indivíduos obesos e com DM2 (McGarry, 2002).

A intervenção sobre alguns dos factores externos modificáveis da DM2, como a dieta e a actividade física, consiste numa das formas mais eficazes para evitar e/ou retardar o aparecimento da doença. Efectivamente, vários estudos de referência têm demonstrado a eficácia da intervenção ao nível dos estilos de vida na prevenção do despoletar da DM2, em sujeitos com maior propensão para o desenvolvimento da doença (indivíduos com IGT) (Pan et al., 1997). Neste sentido, este tipo de abordagem deve sempre fazer parte de uma intervenção primária com o objectivo de evitar o aparecimento da DM2, nomeadamente entre os indivíduos em maior risco. No entanto, neste fase da intervenção é por vezes também prescrita medicação,

nomeadamente em indivíduos pré-diabéticos (com IGT) ou em maior risco de desenvolver a doença, com benefícios importantes relatados. Entre a medicação mais comumente prescrita, e com resultados na diminuição da DM2, está a metformina (da classe das biguanidas) (Knowler et al., 2002), as tiazolidinedionas (Buchanan et al., 2002) e os inibidores das alfa-glucosidases (Chiasson et al., 2002).

No tratamento da DM2, a terapêutica medicamentosa, normalmente prescrita em Portugal, pode ser agregada em 5 grandes grupos: I) as biguanidas, II) as sulfonilureias, III) os inibidores das alfa-glucosidases, IV) a insulina e, mais recentemente, V) os derivados das tiazolidinedionas ou glitazonas. As biguanidas são um grupo de fármacos que não actua directamente no pâncreas, mas sim noutros órgãos, facilitando a acção da insulina que se encontra em circulação (combatem a insulino-resistência) (Bailey & Turner, 1996). A metformina e a fenformina são as únicas substâncias utilizadas deste grupo. O grupo das sulfonilureias actua ao nível do pâncreas, estimulando a produção de insulina (Groop, 1992). Pertencem a este grupo a glibenclamida, a glibornurida, a gliclazida, a glipizida, a glimepirida e mais recentemente a repaglinida e a nateglinida. O terceiro grupo de fármacos actua ao nível do intestino delgado, inibindo as enzimas alfa-glucosidases, as quais processam as últimas reacções da digestão dos açúcares. Ao serem inibidas, o processo de digestão e absorção dos hidratos de carbono simples a nível intestinal é comprometido, diminuindo a elevação da glicemia pós-prandial (van de Laar et al., 2005). São comercializadas neste grupo a acarbose e o miglitol. A insulina é uma proteína que faz parte obrigatória do arsenal terapêutico na DM1, e que é cada vez mais utilizada em pacientes com DM2 que apresentam níveis de produção desta hormona considerados insuficientes (Meneghini, 2008). Mais recentemente, foi adicionada à terapêutica da DM2 um outro grupo de fármacos, os derivados das tiazolidinedionas ou glitazonas. Estas moléculas diminuem a insulino-resistência de um modo muito eficaz, facilitando a acção da insulina ao nível do fígado, músculos e tecido adiposo (Yki-Jarvinen, 2004). A troglitazona foi comercializada em alguns países americanos e asiáticos tendo sido já retirada, mantendo-se a rosiglitazona e a pioglitazona. Embora esta terapêutica medicamentosa esteja disponível para auxiliar o paciente com

DM2 a controlar melhor os seus níveis de açúcar no sangue, a ADA e a EASD, numa declaração de consenso entre as duas organizações (Nathan et al., 2006), referem que deve ser feita uma alteração ao nível dos estilos de vida dos pacientes logo numa primeira fase da intervenção, com o objectivo de reduzir a massa corporal e aumentar os índices de actividade física. Efectivamente, o exercício físico regular tem sido considerado como um componente fundamental de um estilo de vida activo para o indivíduo portador de DM2 (Boule, Haddad, Kenny, Wells, & Sigal, 2001), assim como numa óptica de prevenção primária da doença (Tuomilehto et al., 2001). De entre os benefícios normalmente referidos, destacam-se a diminuição do risco do desenvolvimento de complicações cardiovasculares (Sjostrom et al., 2004), a melhoria do controlo metabólico (Boule, Haddad, Kenny, Wells, & Sigal, 2001), o aumento da sensibilidade à insulina (Stewart, 2002), o aumento da massa muscular (Lim, Kang, & Stewart, 2004), a diminuição da massa gorda (Lim, Kang, & Stewart, 2004), a melhoria do perfil lipídico (Lim, Kang, & Stewart, 2004), a diminuição dos valores da tensão arterial (Stewart, 2002), a diminuição dos índices de inflamação sistémica (Lim, Kang, & Stewart, 2004), a melhoria da função endotelial de vasodilatação (Stewart, 2002), a diminuição da rigidez arterial (Lim, Kang, & Stewart, 2004) e a melhoria da disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (Lim, Kang, & Stewart, 2004).

Síndrome metabólico

Na maioria das pessoas com IGT, ou com DM2, coexistem vários factores de risco das DCV, os quais aparecem normalmente agrupados, dando origem a um estadio conhecido como SMet. Este conjunto de anomalias metabólicas que ocorrem no mesmo indivíduo parecem conferir um risco de DCV superior à soma do risco associado a cada uma das anomalias individualmente (Golden et al., 2002). No entanto, mesmo antes dos níveis de glicose sanguínea estarem suficientemente elevados para que um indivíduo seja diagnosticado como sendo portador de diabetes, um ligeiro aumento da glicemia e uma concomitante alteração dos lípidos sanguíneos, aumenta a susceptibilidade desse indivíduo em termos de risco de DCV

(Sattar et al., 2003). Quanto maior for o número de factores de risco do SMet presentes, mais elevada será a probabilidade de mortalidade por DCV (Hu et al., 2004). Os indivíduos com este síndrome têm 3 vezes mais risco de doença coronária cardíaca e de acidente vascular cerebral (Isomaa et al., 2001), 3 a 4,3 vezes mais risco de morte por DCV (Lakka et al., 2002) e 5 vezes mais risco de desenvolverem a DM2 (Stern, Williams, Gonzalez-Villalpando, Hunt, & Haffner, 2004). Agravando ainda mais esta mortalidade e morbilidade associadas ao SMet, estão as estimativas de uma prevalência deste síndrome de 35,9% e 34,1% para homens e mulheres europeus respectivamente (Qiao, 2006), e de 91,7 e 94,8% em homens e mulheres diabéticos respectivamente, segundo a definição de diabetes da IDF (Song & Hardisty, 2008). A DM2 parece ter assim uma participação ao nível do SMet (Tenenbaum, Fisman, & Motro, 2003), sendo este o resultado de uma agregação de vários factores de risco das DCV como a obesidade (especialmente a obesidade abdominal), a HTA, a dislipidemia aterogénica [elevadas concentrações de triglicéridos (TG) e de partículas pequenas e densas de LDL e baixas concentrações de HDL], glicemia anormal e outras perturbações metabólicas associadas à resistência periférica à insulina (Park et al., 2003; Reaven, 1988). Este síndrome complexo e multifacetado tem recebido muitas designações, na dependência dos aspectos centrais nos quais estão essencialmente focalizados. Entre as várias designações estão a hiperapoB (Sniderman et al., 1980), a hiperlipidemia combinada familiar (Goldstein, Schrott, Hazzard, Bierman, & Motulsky, 1973), o síndrome X (Reaven, 1988), o síndrome plurimetabólico (Tiengo & Del Prato, 1995), o síndrome da gordura visceral (Fujioka, Matsuzawa, Tokunaga, & Tarui, 1987), a hipertensão dislipidémica familiar (Hunt et al., 1989), o fenótipo da lipoproteína aterogénica (Austin, King, Vranizan, & Krauss, 1990), o quarteto fatal (Kaplan, 1989) e, mais recentemente, o síndrome metabólico (World Health Organization, 1999). Se estes são diferentes títulos para a mesma desordem ou se são desordens diferentes com características semelhantes, não é completamente claro.

O SMet foi descrito de forma mais organizada em 1988 por Gerald Reaven (Reaven, 1988), o qual deu a designação de síndrome X, consistindo este na presença de obesidade (especialmente a obesidade abdominal),

resistência à insulina, metabolismo da glicose alterado, dislipidemia [elevadas concentrações de TG/baixas concentrações de colesterol das lipoproteínas de alta densidade (C-HDL)] e tensão arterial sanguínea elevada. Posteriormente, novas definições e critérios de diagnóstico surgiram, inicialmente produzidas por um grupo de especialistas da WHO em 1999 (Quadro 6) (World Health Organization, 1999), em que os componentes essenciais eram a presença de resistência à insulina, tolerância diminuída à glicose ou diabetes, em conjunto com pelo menos 2 outros factores de entre os seguintes: tensão arterial elevada, hipertrigliceridemia e/ou baixas concentrações de C-HDL, obesidade (determinada a partir da relação cintura/anca ou pelo IMC) e microalbuminúria. O Grupo Europeu para o Estudo da Resistência à Insulina (Balkau & Charles, 1999) propôs uma modificação aos critérios da WHO, excluindo os pacientes com diabetes e introduzindo como requisito a presença de hiperinsulinémia. Propôs também a utilização do perímetro da cintura para o diagnóstico da obesidade abdominal e diferentes valores de corte para outros parâmetros. Em 2001, um painel de peritos do *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATPIII), criou uma nova definição operacional de síndrome metabólica (Quadro 7) (NCEP-ATPIII, 2001), com um maior foco no risco de DCV, com o intuito de facilitar o diagnóstico clínico de indivíduos em maior risco. Esta última definição está menos centrada na glicose do que as definições da WHO e do Grupo Europeu para o Estudo da Resistência à Insulina, resultando da presença de três dos seguintes cinco componentes: obesidade central, tensão arterial sanguínea elevada, concentrações de TG elevadas, baixos níveis de C-HDL e hiperglicemia de jejum.

A definição do NCEP-ATPIII tem sido mais frequentemente utilizada na prática clínica nos EUA, sendo de muito mais fácil aplicação por não requerer um teste de tolerância oral à glicose nem determinações da insulina de jejum ou da microalbuminúria (Stern, Williams, Gonzalez-Villalpando, Hunt, & Haffner, 2004). Recorrendo a ambas as definições, vários autores observaram, no entanto, que aquela produzida pela WHO permitia predizer de forma mais consistente a mortalidade motivada por qualquer causa e aquela associada às DCV (Lakka et al., 2002). No mesmo sentido, um dos critérios utilizado pela definição da WHO e não contemplada na definição do

NCEP-ATPIII, a microalbuminúria, apresentou-se como o parâmetro com maior risco de morte por DCV, de entre os vários definidos pela WHO, num estudo realizado na Finlândia e na Suécia envolvendo 4483 sujeitos (Isomaa et al., 2001). Contudo, outros autores não observaram diferenças significativas na utilização de qualquer uma delas (Lawlor, Ebrahim, & Davey Smith, 2004).

As diferentes definições de SMet que surgiram até então, originaram uma inevitável confusão com alguns autores a questionarem o seu uso clínico em doentes com DM2 (Song & Hardisty, 2008) e outros a confrontarem-nas com a capacidade efectiva de diagnóstico de pessoas em risco de desenvolverem a diabetes e/ou DCV (Alberti, Zimmet, & Shaw, 2005; Brown et al., 2008; Burke, Williams, Haffner, Villalpando, & Stern, 2001; Lakka et al., 2002; Stern, Williams, Gonzalez-Villalpando, Hunt, & Haffner, 2004). Uma das maiores dificuldades tem sido a falta de entendimento sobre o quadro conceptual utilizado para sustentar o SMet, que tem levado ao emergir de diferentes definições. As opiniões têm variado sobre se o SMet deva ser definido principalmente para indicar a presença de resistência à insulina, as consequências metabólicas da obesidade, o risco para as DCV, ou simplesmente uma agregação estatística de factores relacionados (Alberti, Zimmet, & Shaw, 2005). Com o intuito de aumentar o entendimento em torno da definição de SMet, e da sua aplicabilidade a um maior número de países na identificação de indivíduos em risco de DCV e DM2, a IDF constituiu, em 2004, um grupo de consenso com especialistas de várias organizações, nomeadamente os que estiveram envolvidos na elaboração das anteriores definições e de vários membros da IDF de todas as regiões. Foi consensual entre os participantes a sobrevalorização da diabetes e da resistência à insulina como componentes essenciais nas anteriores definições e a difícil aplicabilidade da determinação da resistência à insulina, uma vez que esta também apresenta fortes correlações com outros componentes do SMet, como os TG e o perímetro da cintura (Lemieux et al., 2000). Foi ainda aceite a obesidade central (determinada a partir do perímetro da cintura) como componente essencial, devido à existência de fortes evidências da sua ligação com as DCV e com os restantes componentes do SMet, e também devido à possibilidade deste tipo de obesidade constituir um passo inicial da

Quadro 6 – Definição de Síndrome Metabólico da World Health Organization. O diagnóstico do síndrome metabólico resulta da presença de resistência periférica à insulina, mais 2 factores de risco.

Obesidade Central

Relação cintura/anca

Homens: >90 cm (35,43 inches)

Mulheres: >85 cm (33,46 inches)

Índice de Massa Corporal (IMC)

>30 kg·m⁻²

Triglicerídeos

≥1,70 mmol·L⁻¹ (≥150 mg·dL⁻¹)

Colesterol HDL

Homens: <0,91 mmol·L⁻¹ (<35 mg·dL⁻¹)

Mulheres: <1,01 mmol·L⁻¹ (<39 mg·dL⁻¹)

Tensão Sanguínea

Sistólica: ≥140 mmHg

Diastólica: ≥90 mmHg

Glicose de Jejum

≥6,11 mmol·L⁻¹ (≥110 mg·dL⁻¹)

Microalbuminúria

Excreção de albumina na urina ≥20 mg·min⁻¹
ou

Rácio Albumina/reatinina ≥30 mg·g⁻¹

Adaptado da definição de SMet da WHO (World Health Organization, 1999).

Quadro 7 – Definição de Síndrome Metabólico segundo o Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII). O diagnóstico do síndrome metabólico resulta quando 3 ou mais factores de risco estão presentes.

Obesidade Abdominal*

Perímetro abdominal[†]

Homens: >102 cm (40,16 inches)

Mulheres: >88 cm (35,65 inches)

Triglicerídeos

≥1,70 mmol·L⁻¹ (≥150 mg·dL⁻¹)

Colesterol HDL

Homens: <1,04 mmol·L⁻¹ (<40 mg·dL⁻¹)

Mulheres: <1,30 mmol·L⁻¹ (<50 mg·dL⁻¹)

Tensão Sanguínea

Sistólica: ≥130 mmHg

Diastólica: ≥85 mmHg

Glicose de Jejum

≥6,11 mmol·L⁻¹ (110 mg·dL⁻¹)

*O excesso de peso e a obesidade estão associados com a resistência à insulina e ao síndrome metabólico. No entanto, a presença de obesidade abdominal está mais fortemente correlacionada com os factores de risco metabólicos do que o IMC elevado. Neste sentido, é recomendado a simples medição do perímetro da cintura para identificar a componente do peso corporal do síndrome metabólico.

[†]Alguns pacientes do sexo masculino podem desenvolver vários factores de risco metabólico quando o perímetro da cintura está apenas ligeiramente aumentado (eg. 94-102 cm [37-40 inches]). Estes pacientes podem ter uma forte predisposição genética para a resistência à insulina, devendo beneficiar de alterações dos estilos de vida, semelhantes aqueles com um perímetro da cintura que se enquadre no valor de corte definido.

Adaptado da definição de SMet do NCEP-ATPIII (NCEP-ATPIII, 2001).

cascata etiológica que origina o SMet (Alberti, Zimmet, & Shaw, 2005). Neste sentido a IDF assumiu uma definição de SMet mais consensual (Quadro 8) (International Diabetes Federation, 2005), e que vai de alguma forma ao encontro das necessidades clínicas e da investigação, a qual consiste na presença de obesidade central [determinada a partir do perímetro da cintura com valores específicos consoante a etnia (Quadro 9)], em conjunto com pelo menos 2 outros factores de entre os seguintes: elevadas concentrações de TG, baixos níveis de C-HDL, tensão arterial elevada e hiperglicemia de jejum. A utilização desta última definição tem consistentemente evidenciado maiores valores de prevalência do SMet na população em geral de diferentes regiões (Cameron, Magliano, Zimmet, Welborn, & Shaw, 2007; Cheung et al., 2006; Ford, 2005; Qiao, 2006) e entre indivíduos portadores de DM2 (Song &

Hardisty, 2008; Tenenbaum, Fisman, & Motro, 2003), comparativamente às restantes definições.

Num estudo realizado por Alexander et al. (2003), recorrendo à definição do NCEP-ATPIII, foi observado em 3510 americanos com idade superior a 50 anos uma prevalência do SMet de 25,8% em indivíduos com a glicemia de jejum normal, de 33,1% em indivíduos com tolerância diminuída à glicose, de 71,3% em indivíduos com glicemia de jejum alterada e de 86,0% em doentes com DM em geral. Foi também observado que os indivíduos com diabetes mas sem SMet apresentaram a menor prevalência de DCV (7,5%), sendo mesmo inferior aqueles sem nenhuma das anomalias (sem SMet e sem qualquer tipo de DM) (8,7%). Aqueles que tinham SMet mas nenhum dos tipos de DM apresentaram uma prevalência das DCV superior aos grupos anteriores (13,9%), e aqueles que eram portadores de ambas (SMet e DM em geral) obtiveram a maior prevalência (19,2%). Comparativamente àqueles que apresentaram SMet, os pacientes com DM em geral e sem SMet não evidenciaram um aumento da prevalência das DCV, constatando-se que o SMet consistiu no factor que aumentou a prevalência das DCV em pacientes com e sem diabetes (Alexander, Landsman, Teutsch, & Haffner, 2003).

No estudo *Women's Ischemia Syndrome Evaluations* (Kip et al., 2004), o SMet consistiu também no principal preditor do risco das DCV em 780 mulheres referenciadas clinicamente para um exame de angiografia coronária de forma a avaliar suspeitas de isquemia miocárdica. No mesmo sentido, um outro estudo transversal, envolvendo 3770 mulheres com idades entre os 60 e os 79 anos, seleccionadas aleatoriamente a partir de 23 cidades do Reino Unido, demonstrou que a prevalência do SMet é elevada em mulheres britânicas idosas e que está associado às DCV (Lawlor, Ebrahim, & Davey Smith, 2004). Demonstrou também que a associação era semelhante quando as sujeitas eram estratificadas utilizando o critério do SMet da WHO ou do NCEP-ATPIII. A forte associação entre o SMet e as DCV enfatiza a necessidade de um melhor entendimento dos mecanismos fisiopatológicos responsáveis por esta relação.

Quadro 8 – Definição de Síndrome Metabólico da International Diabetes Federation. O diagnóstico do síndrome metabólico resulta da presença de obesidade central (determinada a partir do perímetro da cintura com diferentes valores consoante a etnia específica) mais 2 factores de risco.

Obesidade central

*Perímetro da Cintura**

Específica consoante a etnia (ver Quadro 9)

Triglicerídeos

$\geq 1,69 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($\geq 150 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$)

ou tratamento específico para esta anomalia lipídica

Colesterol HDL

Homens: $< 1,03 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($< 40 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$)

Mulheres: $< 1,29 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($< 50 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$)

ou tratamento específico para esta anomalia lipídica

Tensão Arterial

Sistólica: $\geq 130 \text{ mmHg}$

Diastólica: $\geq 85 \text{ mmHg}$

ou tratamento de uma hipertensão diagnosticada previamente

Glicose de Jejum[†]

$\geq 5,6 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($\geq 100 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$)

ou diagnóstico prévio de DM2

Se a glicemia de jejum for superior a $5,6 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($100 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$) é fortemente recomendado que seja realizado um teste de tolerância oral à glicose, mas não é imprescindível para definir a presença do síndrome metabólico.

*Se o índice de massa corporal for superior a $30 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$, pode ser assumida a presença de obesidade central não sendo necessário medir o perímetro da cintura.

[†]Na prática clínica, também pode ser aceite a tolerância diminuída à glicose e a diabetes pré-diagnosticada para definir a hiperglicemia.

Adaptado da definição mundial de consenso da IDF de SMet (International Diabetes Federation, 2005).

Quadro 9 – Valores para o Perímetro da Cintura consoante o grupo étnico (para a medição da obesidade central), de acordo com a definição de Síndrome Metabólico da International Diabetes Federation.

Europíds* (descendentes de europeus)

Homens: $\geq 94 \text{ cm}$ ($\geq 37,01 \text{ inches}$)

Mulheres: $\geq 80 \text{ cm}$ ($\geq 31,50 \text{ inches}$)

Sul Asiáticos

Homens: $\geq 90 \text{ cm}$ ($\geq 35,43 \text{ inches}$)

Mulheres: $\geq 80 \text{ cm}$ ($\leq 31,50 \text{ inches}$)

Chineses

Homens: $\geq 90 \text{ cm}$ ($\geq 35,43 \text{ inches}$)

Mulheres: $\geq 80 \text{ cm}$ ($\geq 31,50 \text{ inches}$)

Japoneses

Homens: $\geq 85 \text{ cm}$ ($\geq 33,46 \text{ inches}$)

Mulheres: $\geq 90 \text{ cm}$ ($\geq 35,43 \text{ inches}$)

Etnias da América Central e do Sul – Usar as recomendações para os sul asiáticos até estarem disponíveis dados mais específicos.

Populações da África Subsariana – Usar os dados europeus até estarem disponíveis dados mais específicos.

Populações do Mediterrâneo Oriental e do Médio Oriente – Usar os dados europeus até estarem disponíveis dados mais específicos.

*É provável que nos EUA, os valores propostos pela definição do NCEP-ATPIII (102 cm para homens; 88 cm para mulheres) continuem a ser utilizados para fins clínicos. Para que sejam possíveis melhores comparações, são necessários estudos epidemiológicos de populações da etnia Europíds (pessoas de pele branca de origem europeia, independentemente de onde vivam), com valores de corte para europeus e norte americanos.

Adaptado da definição mundial de consenso da IDF de SMet (International Diabetes Federation, 2005).

Evidências emanadas do *Finnish Diabetes Prevention Study* (FDPS) (Eriksson et al., 1999) e do *US Diabetes Prevention Program* (USDPP) (The Diabetes Prevention Program Research Group, 1999) sugerem que intervenções mesmo ligeiras ao nível dos estilos de vida podem induzir impactos importantes na diminuição do risco de diabetes em sujeitos não tolerantes à glicose (Knowler et al., 2002; Tuomilehto et al., 2001). Indivíduos do sexo masculino envolvidos em actividades físicas regulares moderadas e vigorosas, durante o tempo de lazer, estavam menos propensos a

desenvolverem o SMet no *Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study* (KIHD) (Laaksonen et al., 2002). Efectivamente, componentes como a actividade física (Tuomilehto et al., 2001), a redução da massa corporal (World Health Organization, 2000) e a dieta (Summers et al., 2002) exercem um efeito favorável em pacientes com o SMet, pelo menos no curto prazo. No entanto, não existem ensaios controlados randomizados que mostrem que intervenções ao nível dos estilos e vida podem evitar o despoletar do SMet. A eficácia no longo prazo de tais intervenções, ao nível clínico e ao nível populacional no tratamento e prevenção do SMet e das suas consequências, merecem assim uma maior investigação. Por outro lado, a identificação precoce, o tratamento e a prevenção do SMet, representam um dos maiores desafios para os profissionais de saúde, justificado pelo carácter epidémico do sobrepeso e da obesidade e dos fracos índices de actividade física.

A obesidade visceral (medida clinicamente através do perímetro da cintura) consiste na forma de obesidade mais fortemente associada com o SMet e com os factores de risco das DCV (de la Sierra & Ruilope, 2007), consistindo num preditor independente das DCV, mesmo em pacientes com um peso corporal considerado normal (Janssen, Katzmarzyk, & Ross, 2002). O aumento do tecido adiposo visceral é considerado o principal factor implicado em muitas das anomalias relacionadas com o SMet, nomeadamente no despoletar da cascata de eventos que se pensa serem responsáveis pela resistência à insulina e pela dislipidemia aterogénica (Kohrt et al., 1993).

É actualmente reconhecido, ao tecido adiposo, um importante papel de órgão endócrino secretor (Frayn, 2001), libertando citocinas (denominadas adipocinas) as quais desempenham funções imunológicas, cardiovasculares, metabólicas e endócrinas (Costa & Duarte, 2006). A adiponectina, uma das proteínas produzidas pelos adipócitos, cujos níveis se encontram diminuídos na obesidade e na insulino-resistência, parece ter um papel importante no aparecimento da resistência à insulina (Yamauchi et al., 2001). Ela consegue inibir a adesão de macrófagos às células endoteliais, processo essencial na patogénese da aterosclerose (Ouchi et al., 1999; Ouchi et al., 2001). Também actua através da activação da enzima adenosina monofosfato-proteína quinase (AMP-proteína quinase) no músculo esquelético e no fígado, levando

à fosforilação da acetil coenzima A carboxilase, ao aumento da oxidação dos ácidos gordos e à captação de glicose, assim como à diminuição de moléculas envolvidas na gliconeogénese (Combs, Berg, Obici, Scherer, & Rossetti, 2001; Hotta et al., 2000; Stefan et al., 2002; Yamauchi et al., 2002; Yang et al., 2001). Na ausência de SMet, este efeito resulta numa redução do conteúdo de TG ao nível do músculo esquelético e do fígado, numa diminuição da produção de glicose hepática e num aumento dos níveis de HDL (Combs, Berg, Obici, Scherer, & Rossetti, 2001; Pischon et al., 2004; Yamauchi et al., 2001). A adiponectina parece contribuir também para a redução da proteína C-reativa (*C-reactive protein* – CRP) e de outras citocinas inflamatórias (Spranger et al., 2003).

Num estudo realizado com a participação de 18225 indivíduos americanos do sexo masculino livres de DCV diagnosticadas, de um total de 51529 pertencentes ao *Health Professionals Follow-up Study*, com idades entre os 40 e os 75 anos, e que foram acompanhados durante 6 anos, foi observado que elevados níveis de adiponectina estavam associados com um menor risco de enfarte do miocárdio, independentemente da HTA, diabetes, níveis de hemoglobina glicada ou da CRP (Pischon et al., 2004). São vários os estudos realizados em animais e humanos que apontam no sentido de que a adiponectina contribui para a redução do risco de DCV, aumentando a sensibilidade à insulina e melhorando os níveis de lípidos sanguíneos (Combs, Berg, Obici, Scherer, & Rossetti, 2001; Engeli et al., 2003; Krakoff et al., 2003; Matsubara, Namioka, & Katayose, 2003; Ouchi et al., 2003; Pischon et al., 2004; Yamauchi et al., 2001). Estas observações são reforçadas com o facto de terem sido observadas baixas concentrações de adiponectina em pacientes com doença arterial coronária (Hotta et al., 2000; Kumada et al., 2003). Contudo, a redução moderada da massa corporal em 10% contribui para o aumento significativo dos níveis de adiponectina sérosos em diabéticos e não diabéticos com sobrepeso (Hotta et al., 2000). Por outro lado, também foi observado que uma redução de 5% da massa corporal estava associada com melhorias no status inflamatório e com a redução da resistência à insulina, sem ter em consideração mudanças nos níveis de adiponectina e TNF- α (Borges, Ribeiro-Filho, Carvalho, & Zanella, 2007).

Estas evidências realçam a importância da redução da massa gorda em pacientes com SMet e DM2.

A adiponectina não é a única adipocina libertada pelo tecido adiposo. São também produzidas outras como a resistina, a interleucina 6 (IL-6), o TNF- α , o inibidor do activador do plasminogénio tipo 1 (*plasminogen-activator inhibitor type 1* – PAI-1), a angiotensina II, entre outras (Figura 3) (Costa & Duarte, 2006). O efeito global de todas estas adipocinas na sensibilidade à insulina e nos restantes factores de risco cardiovascular depende do equilíbrio na sua produção por parte do tecido adiposo (Sowers & Frohlich, 2004).

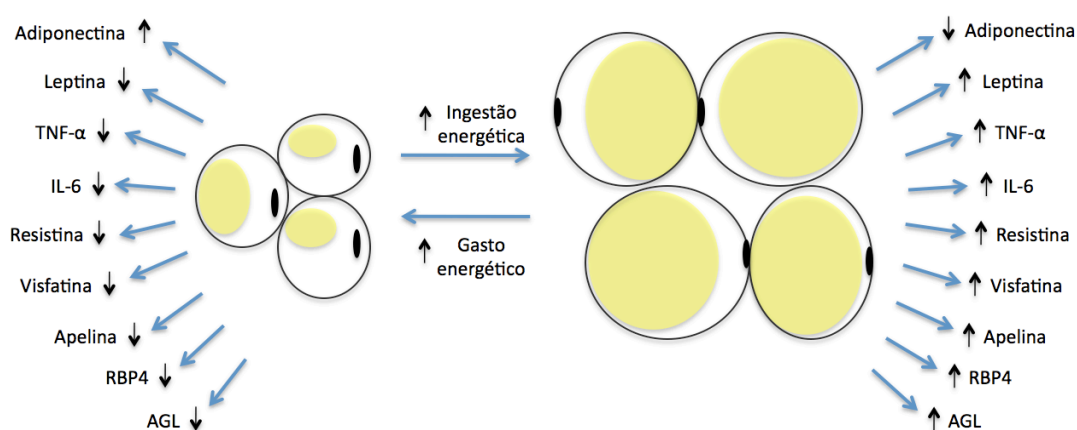


Figura 3 – Visão geral da secreção de adipocitocinas no tecido adiposo em condições normais e na obesidade (Adaptado de Zou & Shao, 2008).

Complicações da diabetes

Os efeitos da DM no longo prazo podem incluir danos, disfunção e falência de vários órgãos. A curto prazo, como já foi referido, a DM pode apresentar sintomas característicos tais como sede, poliúria, visão turva e perda de peso (World Health Organization, 1999). Em casos mais graves pode desenvolver-se cetoacidose, ou um estado hiperosmolar não-cetónico que pode conduzir à letargia, ao coma e, na ausência de tratamento adequado, à morte. Na maioria das vezes os sintomas não são graves, podendo até estar ausentes, e consequentemente permanecer durante muito tempo uma hiperglicemia suficiente para causar alterações patológicas e funcionais, antes de ser feito o diagnóstico.

A cetoacidose diabética (CAD) consiste na mais séria emergência hiperglicêmica em pacientes com DM1 e com DM2. As complicações relacionadas com a CAD representam a causa de morte mais comum em crianças e adolescentes, representando aproximadamente 50% de todas as mortes em pacientes diabéticos com idade inferior a 24 anos (White, 2000). Em adultos portadores de diabetes, a mortalidade aumenta substancialmente com a idade, com taxas de mortalidade a atingir os 20 a 40% em pacientes com idade superior a 65 anos (Basu et al., 1993).

A CAD consiste numa manifestação inicial da diabetes em aproximadamente 25 a 40% das crianças e adolescentes (Smith, Firth, Bennett, Howard, & Chisholm, 1998) e em 15 a 20% dos sujeitos adultos no momento em que a diabetes é diagnosticada (Faich, Fishbein, & Ellis, 1983). Estudos baseados em comunidades, relatam que mais de 40% dos pacientes com CAD têm mais de 40 anos de idade, e mais de 20% têm idade superior a 55 anos (Johnson, Palumbo, & Chu, 1980). As infecções representam a principal causa que está na base da CAD nestes sujeitos, ocorrendo em 30 a 50% dos casos (Ellemann, Soerensen, Pedersen, Edsberg, & Andersen, 1984), sendo as infecções ao nível do trato urinário e as pneumonias as mais comuns (Umpierrez, Kelly, Navarrete, Casals, & Kitabchi, 1997). Em pacientes já diagnosticados, a interrupção da terapia insulínica representa a principal causa que origina a CAD, ocorrendo em 67% dos casos (Musey et al., 1995).

A CAD é um estado de descompensação metabólica severa, caracterizada pela presença de hiperglicemia, acidose metabólica e um aumento da presença de corpos cetónicos ou cetoácidos (Sellers & Dean, 2000). A cetoacidose resulta de uma deficiência de insulina disponível e de um excesso de hormonas contra-reguladoras como o glucagon, as catecolaminas, o cortisol e a hormona de crescimento (Kitabchi et al., 2001). A deficiência insulínica na CAD pode ser absoluta, como no caso dos pacientes com DM1 auto-imune, ou relativa, nomeadamente nos doentes com DM2 quando na presença de stress ou doenças intercorrentes que originem um agravamento súbito da resistência e da secreção insulínica (Kitabchi et al., 2001). Quando existe uma supressão na secreção de insulina e um concomitante aumento das hormonas contra-reguladoras referidas, a

hiperglicemia tende a agravar-se como consequência de três mecanismos fundamentais: I) o aumento da gliconeogénese; II) o incremento da glicogenólise; e III) a deterioração da utilização da glicose por parte dos tecidos periféricos (van de Werve & Jeanrenaud, 1987). A grande disponibilidade de precursores para a gliconeogénese (como aminoácidos, lactato e glicerol) e a menor capacidade dos tecidos periféricos lidarem com a glicose, parecem ser assim os principais impulsionadores para o aumento da produção de glicose pelo fígado (van de Werve & Jeanrenaud, 1987). Por outro lado, os níveis elevados de cortisol vão também estimular o catabolismo proteico, aumentando as concentrações de aminoácidos circulantes (alanina e glutamina) (Felig et al., 1979). No mesmo sentido, a baixa concentração de insulina e os níveis elevados de adrenalina activam a enzima lipase hormono-sensível, aumentando a hidrólise dos TG com formação de glicerol e AGL (Polonsky et al., 1994). Desta forma, o glicerol vai consistir num precursor para a gliconeogénese e os AGL vão contribuir para o mecanismo de produção de cetoácidos (Foster & McGarry, 1983). No fígado, a abundância de AGL e os níveis elevados de glucagon vão aumentar as taxas de oxidação dos ácidos gordos com formação de corpos cetónicos conduzindo, progressivamente, a uma situação de CAD (Gerich et al., 1976).

Doenças cardiovasculares

A designação “DCV”, engloba todas as doenças do coração e dos vasos sanguíneos, sendo na maioria dos casos consequente da aterosclerose (Timmis, Nathan, & Sullivan, 1997). As DCV são a principal causa de morte em todas as regiões do mundo, à excepção da África Sub-sahariana, tendo sido responsável por mais de 17,5 milhões de mortes em 2005. Para 2015 estima-se que o número poderá chegar aos 20 milhões, principalmente devido às doenças cardíaca (principalmente a DAC) e cerebrovascular (World Health Organization, 2005). Destas, a DAC continua a liderar como principal causa de morbilidade e mortalidade em adultos na Europa e na América do Norte (Unal, Critchley, & Capewell, 2004). Em Portugal, a frequência da DAC é das mais baixas da Europa e, no que respeita à mortalidade, a doença cerebrovascular predomina (Giria, Catarino, & Rocha, 2004).

Têm sido identificados vários factores de risco da DAC para a população em geral, nomeadamente a HTA, hábitos tabágicos, colesterol total (CT) elevado, colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (C-LDL) elevado, C-HDL baixo, diabetes, obesidade, hipertrofia do ventrículo esquerdo e o histórico familiar precoce de DAC (Wilson et al., 1998). Relativamente à diabetes, estudos epidemiológicos têm demonstrado que pessoas com DM1 e DM2 exibem um risco aumentado de todas as formas das DCV, afectando o coração, o cérebro e o sistema vascular periférico (Kannel & McGee, 1979). Efectivamente, em 1997, aproximadamente 20% dos pacientes com doença coronária cardíaca clinicamente estabelecida apresentavam também diabetes (EUROASPIRE Study group, 1997).

Apesar da enorme gravidade das complicações macrovasculares e microvasculares relacionadas com a diabetes, estas apresentam um desenvolvimento lento e silencioso, o que justifica o facto das DCV não estarem muitas vezes diagnosticadas em pessoas com diabetes, até se tornarem demasiado extensivas e com apresentação de sintomas, os quais normalmente são vagos e não específicos. Ambas as tipologias de diabetes consistem factores de risco independentes para a DAC (Wilson et al., 1998), para a doença cerebrovascular (Tseng, Chong, Sheu, Wu, & Tseng, 2005) e para a doença arterial periférica (Norgren et al., 2007). O aumento do risco relativo das DCV é de cerca de 2 a 3,5 vezes superior em pacientes com diabetes do que em pessoas sem a doença, com semelhanças na idade, sexo e etnia (Kannel & McGee, 1979). Nos indivíduos portadores de diabetes, o risco de DCV aumenta ainda com a idade (Kalofoutis et al., 2006) e varia, em alguma medida, consoante o grupo étnico (Sundquist, Winkleby, & Pudaric, 2001).

A DM parece efectivamente agravar o quadro fisiopatológico induzido pelos factores de risco das DCV clássicos, como a hipercolesterolemia, a HTA e o tabagismo, sendo o risco progressivamente mais pronunciado no doente com DM2 do que no indivíduo não diabético (Steiner, 1999). No entanto, este maior risco das DCV associado à diabetes é apenas explicado em parte pelos efeitos adversos da diabetes nos factores de risco das DCV. Segundo Keaney J. & Loscalzo J. (1999), apenas cerca de 25% do excesso de DAC nos diabéticos pode ser associado à maior prevalência dos factores

de risco das DCV clássicos nestes doentes. Neste sentido, grande parte deste risco excessivo parece ser motivado também pelo efeito directo da hiperglicemia, ou do próprio estado de diabetes (Wood et al., 1998).

No que concerne às complicações microvasculares da DM, o principal factor contribuidor tem sido atribuído à hiperglicemia crónica (Hadi & Suwaidi, 2007). Num estudo com base na amostra populacional do UKPDS (Stratton et al., 2000), a redução de cada valor percentual da HbA1c média estava associada com uma redução de 21% do risco de morte relacionada com a diabetes, de 14% de enfarte do miocárdio e de 37% de complicações microvasculares. No entanto, no que diz respeito às complicações macrovasculares associadas à diabetes, e apesar da hiperglicemia por si só contribuir para um aumento do risco das DCV, controlar apenas os níveis sanguíneos de glicose não parece ser suficiente para diminuir o seu risco (American Diabetes Association, 1989). Isto poderá também estar associado ao facto de uma medição casual da glicemia não consistir no melhor indicador do grau de controlo da diabetes. No estudo de Framingham (Singer, Nathan, Anderson, Wilson, & Evans, 1992), a HbA1c revelou-se um marcador de risco de DCV superior à glicemia.

Existe, assim, bastante controvérsia relativamente à acção independente da hiperglicemia na fisiopatologia das complicações macrovasculares. Sendo a DM2 um factor de risco independente para a DAC, seria de esperar que o tratamento das suas principais manifestações, nomeadamente a hiperglicemia e a resistência à insulina, reduzisse significativamente a incidência da DAC naqueles doentes. Contudo, nem todos os estudos apontam nesse sentido. No UKPDS 33 (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998b) apenas foi comprovada a diminuição das complicações microvasculares com recurso a uma terapia intensiva com sulfonilureias e insulina. Por outro lado, o mesmo grupo observou uma redução do risco de doença cerebrovascular quando os doentes obesos com DM2 eram tratados com metformina (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998a). Enquanto se aguarda por uma confirmação inequívoca por parte dos ensaios clínicos em curso de larga amostragem, num trabalho de meta-análise abarcando observações com dados clínicos mais limitados, foi observado um efeito positivo entre a redução da glicemia e o risco de eventos

cardiovasculares, sendo este efeito superior nos indivíduos com DM2 comparativamente aos com DM1 (Selvin et al., 2004).

Durante vários anos, os valores de corte da intolerância à glicose (IGT e IFG) foram considerados apenas como factores de risco para o despoletar da diabetes, com um efeito pouco relevante nas complicações macrovasculares. Contudo, estudos como os publicados pelo grupo *Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe* (DECODE) têm demonstrado que a relação entre a glicemia e o risco cardiovascular começa no nível da glicemia normal, exibindo uma relação linear sem a existência de valores de corte específicos (DECODE Study Group, 2003). Apesar das fortes correlações entre a IGT e a IFG com o risco cardiovascular, alguns estudos apontam no sentido da glicemia pós-prandial evidenciar níveis de correlação superiores (DECODE Study Group, 1999), talvez também motivada pela maior prevalência do SMet nesta população, o que por si só também aumenta o risco de eventos cardiovasculares (Blake et al., 2004). Num trabalho de meta-análise envolvendo sete estudos controlados de longa duração em pacientes com DM2, o tratamento da hiperglicemia pós-prandial com acarbose estava associado com a redução de 38% do risco de desenvolverem qualquer tipo de doença do foro cardiovascular (Hanefeld et al., 2004), o que reforça a existência de uma associação entre os níveis elevados de glicose pós-prandial e as complicações macrovasculares.

A afinidade existente entre a hiperglicemia e as DCV, parece dever-se, pelo menos em parte, à acção do excesso da glicemia no processo aterosclerótico, uma vez que a hiperglicemia parece ser o principal factor causal para o desenvolvimento da disfunção endotelial na DM (Hadi & Suwaidi, 2007). Neste sentido, o controlo da hiperglicemia continua a ser uma das melhores formas para melhorar a funcionalidade do endotélio, assim como para prevenir a aterosclerose e outras complicações cardiovasculares da diabetes (Hadi & Suwaidi, 2007), considerando também que estes pacientes tendem a evidenciar lesões ateroscleróticas distribuídas de uma forma mais difusa e atingindo um maior número de artérias coronárias (Vigorita, Moore, & Hutchins, 1980).

Existem igualmente evidências de que a ingestão de glicose induz um estado de inflamação e de stress oxidativo ao nível celular que se prolonga

por um período de cerca de 3 horas (Esposito et al., 2002). Por outro lado, uma restrição dietética em obesos durante 4 semanas parece motivar uma redução significativa do nível de stress oxidativo tecidual gerado, estando este marcadamente aumentado na obesidade (Dandona, Mohanty et al., 2001). Na DM2, a presença de hiperglicemia pode agravar ainda mais o estado pró-inflamatório e oxidativo, motivado em parte pela presença da resistência à insulina, uma vez que a insulina parece exercer um efeito anti-inflamatório ao nível celular e molecular (Aljada, Ghanim, Mohanty, Kapur, & Dandona, 2002; Dandona, Aljada et al., 2001). Esta ideia é reforçada pela observação de um efeito anti-inflamatório e potencialmente anti-aterogénico após a utilização de sensibilizadores da acção insulínica da classe das tiazolidinedionas, nomeadamente através de um efeito supressor do stress oxidativo, da expressão da nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADHP) oxidase e do factor nuclear κB (*nuclear factor κB* – NF- κB) em células mononucleadas, exercendo também um efeito estimulador na expressão do inibidor do κB (*κB inhibitor* – I κB), assim como na redução das concentrações plasmáticas de moléculas de adesão intercelular-1 (*intercellular adhesion molecule-1* – ICAM-1), da proteína de químio-atracção de monócitos-1 (*monocyte chemoattractant protein-1* – MCP-1) e do PAI-1 (Dandona, Aljada, & Mohanty, 2002; Ghanim et al., 2001). Neste sentido, estudos longitudinais comparando o controlo metabólico intensivo e convencional na DM1 (DCCT Research Group, 1993) e na DM2 (UKPDS, 1998), têm demonstrado uma redução da incidência de eventos cardiovasculares nos pacientes controlados de forma intensiva, o que reforça ainda mais a relação da hiperglicemia com a patologia cardiovascular, provavelmente mediada pela disfunção endotelial.

O endotélio desempenha importantes funções específicas, nomeadamente, evitar a agregação plaquetária e a trombose, promover a fibrinólise, inibir a proliferação do músculo liso, fomentar a modulação do crescimento vascular e inibir a inflamação, entre outras (Cines et al., 1998; Wu & Thiagarajan, 1996). Várias destas funções são mediadas por proteínas específicas ou outros agentes como a prostaciclina (PGI₂) e o óxido nítrico (*nitric oxide* – $\cdot NO$), os quais são segregados também pelas células

endoteliais (Cines et al., 1998). A PGI_2 e o $\cdot\text{NO}$ representam os dois principais agentes locais vasodilatadores, desempenhando também uma função antiagregadora plaquetária (Cines et al., 1998; Wu & Thiagarajan, 1996). A carência destes dois mediadores resulta num estado geral de constrição vascular, com um aumento dos valores da tensão arterial e uma menor reactividade vascular, nomeadamente em resposta ao exercício físico (Menon et al., 1992). Esta menor capacidade vasomotora tem sido observada ao nível macro e microvascular, em indivíduos em risco de desenvolverem DM2 (Caballero et al., 1999) e com DM1 diagnosticada (Johnstone et al., 1993), assim como a presença de um aumento das concentrações de AGL no plasma, os quais vão inibir a síntese de PGI_2 por parte do endotélio e promover a sua degradação no plasma (Forster, Beitz, & Hoffmann, 1980).

O endotélio também participa na fibrinólise, através da libertação do activador do plasminogénio tecidual (*tissue plasminogen activator* – tPA), o qual conduz à formação de plasmina que, por sua vez, leva à degradação da fibrina (Wu & Thiagarajan, 1996). No entanto, nas condições de DM2 e de obesidade, o endotélio disfuncional liberta o inibidor do PAI-1, o qual vai inibir o tPA, conduzindo a uma actividade antifibrinolítica (Carmassi et al., 1992). Estas semelhanças na alteração da actividade endotelial nas condições de obesidade e DM2, levam a um estado de inflamação sistémica crónica, com a elevação sanguínea de mediadores como a CRP (Yudkin, Stehouwer, Emeis, & Coppack, 1999), a IL-6 (Mohamed-Ali et al., 1997) e o PAI-1 (Lundgren, Brown, Nordt, Sobel, & Fujii, 1996), entre outros (Duncan et al., 2003), agravando ainda mais a integridade do endotélio observada ao nível macro e microvascular.

A insulina desempenha importantes funções metabólicas, mas também de regulação cardiovascular. Uma das mais importantes acções da insulina é desempenhada ao nível vascular, através da estimulação do aumento da produção de $\cdot\text{NO}$ (Zeng & Quon, 1996) pela via de sinalização da PI3K dependente da insulina, com semelhanças marcantes com a via de sinalização dependente da insulina ao nível metabólico (Muniyappa, Montagnani, Koh, & Quon, 2007). Por outro lado, a insulina também promove a secreção de endotelina-1 (*endotelin-1* – ET-1) pelas células endoteliais, que consiste num vasoconstritor com uma acção oposta à do $\cdot\text{NO}$ (Marasciulo,

Montagnani, & Potenza, 2006), por uma via de sinalização da proteína quinase activadora mitogénica (*mitogen-activated protein kinase* – MAPK) dependente da insulina, mas distinta daquela desencadeada pela insulina ao nível metabólico (Zeng & Quon, 1996). Em condições de resistência à insulina, com a frequente coexistência de hiperinsulinémia compensatória, a deterioração específica da via de sinalização dependente da PI3K e o reforço da via de sinalização dependente da MAPK no endotélio vascular, pode contribuir para uma relação recíproca entre a disfunção endotelial e a resistência à insulina que subjazem a estreita associação entre as doenças metabólicas e as cardiovasculares (Potenza et al., 2005). Para além destas, a insulina também desencadeia acções ao nível da regulação vascular por estimulação do sistema nervoso simpático e por mecanismos de sinalização das células musculares lisas vasculares, assim como na funcionalidade cardíaca, no aumento da reabsorção de sódio ao nível renal e da concomitante elevação do volume plasmático (Muniyappa, Montagnani, Koh, & Quon, 2007).

Contudo, a acção aterogénica da hiperinsulinémia continua bastante obscura. Na literatura, é bastante conflituosa a evidência de que a hiperinsulinémia desempenhe um papel muito significativo na explicação das diferenças no perfil de risco entre os indivíduos com IGT e aqueles com a glicemia normal. Tem, efectivamente, sido observado que níveis elevados de insulina não conferem um risco elevado de DAC em populações com níveis baixos de lípidos sanguíneos (Durrington, 1992), sendo mesmo considerada como tendo um efeito antiaterogénico (Kim et al., 2005). Vários estudos têm inclusivamente verificado que doentes com DM2 sujeitos a terapia insulínica, apresentaram melhorias ao nível da função endotelial (Vehkavaara & Yki-Jarvinen, 2004), assim como reduções das partículas de C-LDL mais pequenas e densas e de TG (Hayashi, Hirano, Yamamoto, Ito, & Adachi, 2006).

Apesar de alguns autores considerarem um efeito independente da hiperinsulinémia no risco de DAC (Despres et al., 1996), não parece existir sustentabilidade suficiente ao nível de estudos epidemiológicos e clínicos relativamente ao papel isolado da insulina na fisiopatologia das DCV, nomeadamente sem a presença simultânea da resistência à insulina (Kim et

al., 2005). Neste sentido, alguns autores (Yarnell, Sweetnam, Marks, Teale, & Bolton, 1994) defendem que será a associação com outros factores de risco das DCV, mais do que a própria insulina em si, o grande responsável pelo risco aumentado da DAC nestes doentes. De facto, a insulina apresenta correlações positivas com o CT, o C-LDL, os TG e a TAS e negativas com o C-HDL (Strandberg et al., 1996), sendo bastante comum observar-se concentrações elevadas de TG e baixas em C-HDL em indivíduos com hiperinsulinémia (Rashid, Uffelman, & Lewis, 2002), com esta agregação a revelar-se particularmente potente para a DAC (Saito et al., 2008).

Relativamente à mortalidade associada às DCV, estas representam a principal causa de óbitos prematuros em pacientes diabéticos (Muller, 1998), sendo 4 a 5 vezes superior à restante população não diabética (Vegt et al., 2000), e representando 44% das mortes na DM1 e 52% das mortes na DM2 (Morrish, Wang, Stevens, Fuller, & Keen, 2001). Efectivamente, os pacientes diabéticos com valores superiores de cada um dos factores de risco assim como da sua agregação, apresentam um aumento mais expressivo do risco absoluto de morte por DCV do que os indivíduos não diabéticos (Stamler, Vaccaro, Neaton, & Wentworth, 1993). No que concerne ao colesterol, a incidência de mortalidade por doença coronária aumenta de forma proporcional com o aumento das concentrações de colesterol em indivíduos com e sem diabetes. No entanto, para uma determinada concentração sérica de colesterol, os doentes com DM apresentam um risco de morte por DAC entre 2 a 4 vezes superior do que aquele evidenciado pelos indivíduos sem a doença (Steiner, 1999). Neste sentido, os benefícios espectáveis da redução de cada um desses factores de risco poderão ser particularmente maiores naqueles doentes (International Diabetes Federation, 1997).

Apesar de controverso (Kanaya, Grady, & Barrett-Connor, 2002), a maioria dos estudos aponta no sentido das mulheres diabéticas apresentarem níveis mais elevados de risco de DCV (Williams et al., 2008), assim como uma mortalidade superior relacionada com estas patologias em comparação com os homens diabéticos, sendo esse risco 50% superior na doença coronária cardíaca (Huxley, Barzi, & Woodward, 2006). No estudo *Atherosclerosis Risk in Communities* (Folsom et al., 1997), o risco relativo de DAC foi de 2,5 e 3,5 para homens e mulheres diabéticos, respectivamente.

Relativamente à mortalidade motivada por qualquer causa, o *Diabetes Intervention Study* (Hanefeld et al., 1996) apresenta *odds ratio* de 5,1 nos homens diabéticos e de 7,0 nas mulheres diabéticas com idades entre os 36 e os 45 anos. No mesmo sentido, já no estudo de *Framingham* (Abbott, Donahue, Kannel, & Wilson, 1988), o risco de re-enfarte foi duas vezes superior nas mulheres diabéticas relativamente aos homens. Uma justificação avançada para estes dados prende-se com o facto da mulher diabética apresentar perfis de risco de DCV mais adversos (Huxley et al., 2006). Contudo, os detalhes fisiopatológicos desta discriminação sexual não são inteiramente conhecidos. Desta forma, a diabetes consiste num factor de risco de DCV particularmente potente na mulher, e diminui de forma marcada a protecção relativa do sexo feminino contra a doença aterosclerótica.

No UKPDS (Turner et al., 1998), foi observado que os doentes com DM2 têm 5 principais factores de risco modificáveis para a DAC e para o enfarte do miocárdio fatal e não fatal. Esses factores de risco são, por ordem de prioridade: (I) o aumento da concentração de LDL; (II) a diminuição da concentração de HDL; (III) a hiperglicemia; (IV) a elevada TAS; e (V) ser-se fumador. Apesar destes diferentes marcadores estarem, por ordem de prioridade, no respectivo papel de factor de risco, é recomendado que todos eles sejam abordados como alvo de terapêutica, de forma a maximizar a redução do risco de DCV (Turner et al., 1998). Efectivamente, vários autores referem a existência de um risco crescente de DCV consoante o aumento do número de factores de risco presentes, realçando, no entanto, a importância da obesidade central nesse processo (Ho et al., 2008).

O NCEP-ATPIII apresentou uma classificação dos níveis de colesterol com base na relação destes com o nível de risco da doença coronária cardíaca (*coronary heart disease* – CHD) (Quadro 10).

No plasma sanguíneo, lípidos como o colesterol e os TG encontram-se ligados a proteínas formando lipoproteínas. O grau com que estas lipoproteínas participam no processo aterosclerótico depende, em parte, do seu tamanho. As lipoproteínas de menores dimensões, as HDL, entram e saem da parede arterial com bastante facilidade, não estando envolvidas na formação das placas de ateroma. Por outro lado, as LDL, as lipoproteínas de densidade intermediária (IDL) e as espécies pequenas de lipoproteínas de

muito baixa densidade (VLDL) são lipoproteínas que, apesar de terem dimensões que lhes permitem também entrar na parede arterial, caso sejam quimicamente modificadas através da oxidação, são facilmente retidas na parede arterial. As lipoproteínas de maiores dimensões, como os quilomícrons e as VLDL de maior tamanho, são demasiado grandes para entrarem no lúmen arterial, não sendo assim consideradas como aterogénicas (Wood et al., 1998).

Quadro 10 – Classificação do colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (C-LDL), do colesterol total e do colesterol das lipoproteínas de alta densidade (C-HDL), de acordo com o *National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATPIII, 2001).

C-LDL		Classificação
<2,59 mmol·L ⁻¹	(<100 mg·dL ⁻¹)	Ótimo
2,59 – 3,34 mmol·L ⁻¹	(100 – 129 mg·dL ⁻¹)	Próximo de ótimo
3,37 – 4,12 mmol·L ⁻¹	(130 – 159 mg·dL ⁻¹)	Ligeiramente elevado
4,14 – 4,90 mmol·L ⁻¹	(160 – 189 mg·dL ⁻¹)	Elevado
≥4,92 mmol·L ⁻¹	(≥190 mg·dL ⁻¹)	Muito elevado
Colesterol total		
<5,18 mmol·L ⁻¹	(<200 mg·dL ⁻¹)	Desejável
5,18 – 6,19 mmol·L ⁻¹	(200 – 239 mg·dL ⁻¹)	Ligeiramente elevado
≥6,22 mmol·L ⁻¹	(≥240 mg·dL ⁻¹)	Elevado
C-HDL		
<1,04 mmol·L ⁻¹	(<40 mg·dL ⁻¹)	Baixo
≥1,55 mmol·L ⁻¹	(≥60 mg·dL ⁻¹)	Elevado

Adaptado de (NCEP-ATPIII, 2001).

Estudos como o *Framingham Heart Study* (Anderson, Castelli, & Levy, 1987), o *Seven Countries Study* (Menotti et al., 1996), o *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (Martin, Hulley, Browner, Kuller, & Wentworth, 1986) e o *Lipid Research Clinics Follow-up Study* (Pekkanen et al., 1990), entre outros, têm contribuído para comprovar a existência de uma relação temporal, de gradação, de constância e de especificidade da relação do CT e do C-LDL com as DCV. No geral, estes vários estudos permitiram observar uma relação contínua entre os níveis de CT e a mortalidade por DAC, nomeadamente a partir de níveis de colesterolemia próximos de 4,7 mmol·L⁻¹ (180 mg·dL⁻¹), não existindo no entanto uma evidência clara de um limiar abaixo do qual não exista o risco de DAC.

No *Framingham Study* (Anderson, Castelli, & Levy, 1987), por exemplo, os valores de colesterol para a população em geral estavam directamente

relacionados com a mortalidade por DAC em ambos os sexos, antes dos 50 anos de idade. De uma forma geral, a mortalidade total aumentou 5%, e aquela relacionada com a DAC 9%, por cada incremento de $0,3 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($10 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$) do CT. Noutro estudo, de Law e Wald (1994), foi também observado que uma diferença de $0,6 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($23 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$) no CT ou no C-LDL, em indivíduos entre os 55 e os 64 anos de idade, associava-se a uma diferença média de 37% na mortalidade por doença cardíaca isquémica e de 10% na mortalidade total entre 17 países.

As LDL, são as lipoproteínas responsáveis pelo transporte da maior parte do colesterol no plasma sanguíneo, tendo sido identificadas como um factor de risco independente para a DAC (NCEP-ATPIII, 2001). Roberts (1992) considera mesmo o C-LDL como o único factor de risco independente da doença aterosclerótica, do qual dependem os restantes factores de risco. Por esta razão, o NCEP-ATPIII (NCEP-ATPIII, 2001), tem assinalado as elevadas concentrações de C-LDL como o primeiro alvo terapêutico na diminuição do colesterol, com o objectivo de reduzir o risco das DCV.

Na diabetes, as LDL parecem ser mais susceptíveis a alterações, como o aumento da proporção destas partículas mais pequenas e densas (Feingold, Grunfeld, Pang, Doerrler, & Krauss, 1992), tornando-as mais susceptíveis a reacções de oxidação (Velazquez, Winocour, Kesteven, Alberti, & Laker, 1991) e de glicação (Bucala et al., 1994). De facto, o maior stress oxidativo na diabetes, em parte como consequência da hiperglicemia, conduz a um processo de peroxidação lipídica dentro da parede vascular, com severas implicações no processo aterosclerótico (Witztum & Steinberg, 1991).

Os AGEs são formados por reacções não enzimáticas de glicosilação entre açúcares redutores e proteínas através de uma cascata de reacções complexa, tendo sido inicialmente descrita por Louis-Camille Maillard em 1912 (Maillard, 1912). A formação destes produtos está fortemente associada à hiperglicemia e ao stress oxidativo (Ahmed, Babaei-Jadidi, Howell, Beisswenger, & Thornalley, 2005). Os AGEs circulantes parecem reagir directamente com as lipoproteínas, principalmente as LDL mais pequenas e densas, induzindo-lhes alterações estruturais e prejudicando os mecanismos de remoção destas partículas mediados pelos receptores das LDL ao nível

dos tecidos (Bucala et al., 1994). Efectivamente, estes produtos têm sido identificados nas placas ateroscleróticas, sugerindo um possível papel dos AGEs no quadro fisiopatológico das DCV em pacientes diabéticos (Nakamura et al., 1993). Esta ideia é ainda reforçada pelas elevadas concentrações plasmáticas de AGEs encontradas em doentes diabéticos do tipo 2 com DAC (Kilhovd, Berg, Birkeland, Thorsby, & Hanssen, 1999).

Apesar de menos estudado, alguns autores também consideram os baixos níveis de C-HDL como um factor de risco independente da DAC (Turner et al., 1998). As partículas de C-HDL têm uma importante actividade anti-aterogénica, envolvendo o efluxo de colesterol celular, o transporte reverso do colesterol, a actividade vasodilatadora e reparadora do endotélio, assim como acções anti-inflamatória, anti-oxidativa, anti-apoptótica, anti-proteolítica, anti-trombótica e anti-infecciosa (Chapman, 2007).

De acordo com o NCEP-ATPIII (NCEP-ATPIII, 2002), na população em geral, cerca de 50% da variabilidade nos níveis de C-HDL derivam de factores genéticos, estando os restantes 50% relacionados com factores como as elevadas concentrações de TG, o excesso de peso e a obesidade, a inactividade física, os hábitos tabágicos, a ingestão elevada de hidratos de carbono (>60% da energia total ingerida), a DM2 e a ingestão de fármacos (beta-bloqueadores, esteróides anabólicos, agentes progestacionais).

Com efeito, na DM2, é frequente observar níveis elevados de TG associados às VLDL e concentrações baixas de C-HDL, facto que parece estar apenas parcialmente relacionado com o controlo glicémico (Ginsberg, 1991). A síntese aumentada de partículas VLDL grandes e ricas em TG, poderá dever-se a um aumento da resistência à insulina ao nível do tecido adiposo, com a consequente redução da actividade capilar da enzima lipoproteína lípase e o aumento da actividade da enzima hormono-sensível, culminando numa elevação dos AGL no plasma (Chapman, 2007). No fígado, os AGL são esterificados em TG e transportados ligados às VLDL, cuja síntese hepática está aumentada na DM2 (Ginsberg, 1991). Por outro lado, uma das justificações avançadas para esta menor concentração de C-HDL na diabetes consiste no possível aumento da *clearance* destas moléculas induzido pela hipertrigliceridemia. As elevadas concentrações de TG, através da proteína de transferência do éster colesteril (*cholesteryl ester transfer*

protein – CETP), vão conduzir a um aumento das HDL ricas neste tipo de lípidos, as quais constituem bons substratos para a lipase hepática que se encarrega do catabolismo destas lipoproteínas (Rashid et al., 2002). Contudo, tem também sido observado uma tendência para a diminuição do C-HDL em pacientes com DM2 sem hiperlipidemia (Abate, Vega, Garg, & Grundy, 1995). No mesmo sentido, para além do enriquecimento do C-HDL com TG, também a glicação e a oxidação destas moléculas igualmente observada em doentes com DM2, pode afectar o transporte reverso do colesterol (Kontush & Chapman, 2008).

A redução do nível de adiponectina no plasma é frequente na DM2, podendo contribuir também para a diminuição do C-HDL, evidenciando uma associação negativa com as concentrações de TG (van Hoek et al., 2009).

Aumentos das concentrações de C-HDL ao nível sistémico de $0,026 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($1,0 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$), têm sido associados a reduções do risco de DAC de 2% no homem e de 3% na mulher, para a população em geral, em estudos prospectivos americanos (Gordon et al., 1989). Neste sentido, e devido ao importante papel desempenhado pelo C-HDL na prevenção cardiovascular, o NCEP-ATPIII recomenda a elevação dos níveis de C-HDL circulantes, principalmente em indivíduos com níveis baixos, como é o caso de um grande número de doentes com DM2 (NCEP-ATPIII, 2002).

A prevalência da hipertrigliceridemia em doentes com DM2 chega a atingir os 47,6% nos homens, e os 51,9% nas mulheres, estando frequentemente associada a baixos níveis de C-HDL e elevadas concentrações de CT, de insulina e de ácido úrico (Salomaa et al., 1992). Por outro lado, neste tipo de diabetes, também está normalmente presente um grande aumento dos TG no estado pós-prandial, com um retorno também mais lento para os níveis basais (Cavallero, Piolot, & Jacotot, 1995), fenómeno considerado muito relevante no aumento do risco das DCV (Mori, 2008). A redução das concentrações elevadas de TG, através de tratamento farmacológico (nomeadamente com recurso a estatinas, ácido nicotínico, fibratos) (Gotto, 1998) e de programas agressivos de alteração dos estilos de vida (Coughlan & Sorrentino, 2000) pode representar um passo fundamental na redução do risco de DAC.

Na diabetes, estão igualmente presentes muitos outros factores aterogénicos não lipoproteicos, como as maiores concentrações de AGEs (Bucala et al., 1994), a presença de nefropatia (Jensen, 1992), a presença de HTA (Sowers, Epstein, & Frohlich, 2001), e de alterações nos factores de coagulação e das plaquetas (Tschoepe, Roesen, Schwippert, & Gries, 1993).

Segundo o *Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* (JNC 7) (Chobanian et al., 2003), a relação entre a tensão arterial e o risco de DCV é contínua, consistente e independente de outros factores de risco, sendo a DAC a manifestação de lesão mais comum em órgãos alvo provocada pela HTA. Quanto mais elevados forem os valores da tensão arterial, maior é a probabilidade da ocorrência de um ataque cardíaco, de falha cardíaca, de acidente cerebrovascular e de doença renal. Para indivíduos entre os 40 e os 70 anos de idade, cada incremento de 20 mmHg na TAS ou de 10 mmHg na tensão arterial diastólica (TAD) duplica o risco de DCV, ao longo da faixa de valores da tensão arterial desde os 115/75 mmHg até os 185/115 mmHg (Lewington, Clarke, Qizilbash, Peto, & Collins, 2002).

A WHO e a *International Society of Hypertension* (ISH) (Whitworth, 2003) apontam como objectivo de intervenção a diminuição da tensão arterial para valores abaixo dos 130/80 mmHg, em indivíduos de alto risco. O JNC 7 (Chobanian et al., 2003) refere que o objectivo no tratamento da HTA consiste em alcançar valores abaixo dos 140/90 mmHg para a população em geral e, no caso de doentes diabéticos ou com doença renal, valores inferiores a 130/80 mmHg. O mesmo relatório refere ainda que a intervenção em termos de tratamento deverá envolver, sempre que possível, alterações ao nível dos estilos de vida, com mudanças na dieta e na prática de actividade física, para além do tratamento farmacológico apropriado.

A HTA é muito mais prevalente nos doentes diabéticos do tipo 2, do que na população não diabética (Chobanian et al., 2003). Numa análise retrospectiva a 2227 doentes com DM2 num hospital e em duas clínicas no centro de Israel, foi observada uma prevalência da HTA de 85,8% quando foram utilizados os valores de corte propostos pelo JNC 7 para a população diabética (<130/80 mmHg) (Kabakov et al., 2006). No mesmo estudo, a HTA

aumentou com a idade atingindo uma prevalência de 94,4% em doentes com uma idade igual ou superior a 80 anos.

Quadro 11 – Classificação da tensão arterial para sujeitos a partir dos 18 anos, de acordo com o *Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* – JNC 7.

	Tensão arterial	
	TAS (mmHg)	TAD (mmHg)
Normal	<120	<80
Pré-HTA	120 – 139	80 – 89
HTA Grau 1	140 – 159	90 – 99
HTA Grau 2	≥160	≥100

TAS – Tensão arterial sistólica; TAD – Tensão arterial diastólica; HTA – Hipertensão arterial.
Adaptado de (Chobanian et al., 2003).

A HTA também contribui para a maior prevalência das DCV nestes doentes, com uma frequência de ocorrência aproximada duas vezes superior à população não diabética (Sowers & Frohlich, 2004). Segundo os mesmos autores, cerca de 75% das DCV em doentes com DM pode ser atribuída à presença de HTA, levando a que as recomendações sejam no sentido de um controlo mais agressivo dos valores da tensão arterial (i.e., <130/85 mmHg) em indivíduos com coexistência de DM e HTA.

Um dos factores que parece estar na génese da HTA é a obesidade. O excesso de gordura abdominal pode induzir um aumento da tensão arterial, através de uma maior libertação de leptina pelo tecido adiposo visceral, a qual pode elevar a actividade simpática e mediar um aumento das catecolaminas circulantes (Misra & Vikram, 2003). Outro mecanismo bastante sugerido parece ocorrer através da activação do sistema renina-angiotensina, tendo em consideração os elevados níveis de angiotensina II e da pressão glomerular frequentemente observados na obesidade (Bloomgarden, 2002).

Na diabetes, os AGEs parecem também estar envolvidos no aumento dos valores da tensão arterial. De facto, tem sido observada uma associação entre o aumento da fluorescência do colagénio da pele e a rigidez arterial, assim como com um aumento das tensões arteriais sistólica e diastólica (Monnier et al., 1986). Efectivamente, a diminuição da elasticidade arterial e arteriolar tem sido associada com os depósitos de AGEs (Sims, Rasmussen, Oxlund, & Bailey, 1996), o que pode contribuir para o desenvolvimento de

HTA e para um stress anormal de fricção, predispondo o tecido endotelial à lesão e à aterosclerose precoce (Wautier & Guillausseau, 2001). Por outro lado, a interacção dos AGEs com os seus receptores (RAGEs) da superfície celular tem vindo a ser sugerida como tendo implicações, como fenómeno causal, na patogénese das complicações vasculares diabéticas, estimulando a expressão de moléculas de adesão celular nas células endoteliais através da formação de ERO (Basta et al., 2002).

No estudo realizado pelo grupo do UKPDS (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998c), foi relatado em doentes com DM2 e HTA sujeitos a um controlo apertado dos valores da tensão arterial, reduções significativas de 24% das complicações relacionadas com a diabetes, de 32% das mortes relacionadas com a diabetes, de 44% das ocorrências de doença cerebrovascular, de 37% das complicações microvasculares e de 56% do risco de falha cardíaca. Estes dados, mostram bem a implicação da HTA em várias das complicações normalmente associadas à diabetes, com especial enfoque nas DCV, revelando-se como um alvo terapêutico fundamental no tratamento da doença.

Têm também sido propostos outros marcadores de risco das DCV não tradicionais, nomeadamente os níveis da CRP (Bassuk, Rifai, & Ridker, 2004) e da fosfolipase A2 associada à lipoproteína (*lipoprotein-associated phospholipase A2* – Lp-PLA2) (Caslake & Packard, 2003). Apesar de não se conhecer inteiramente os mecanismos subjacentes, tem sido constatado um valor preditivo da CRP no aumento do risco das DCV em pessoas com níveis de colesterol normais ou baixos, assim como na capacidade de antecipar o aparecimento da diabetes em indivíduos em risco, e ainda no aparecimento da HTA naqueles sujeitos com tensão arterial normal (Bassuk et al., 2004). A Lp-PLA2 parece também revelar um valor preditivo do risco das DCV, nomeadamente em pessoas com o CT e com o C-LDL em níveis normais (Caslake & Packard, 2003). Vários estudos têm vindo igualmente a demonstrar que os níveis sistémicos de moléculas de adesão de origem endotelial e de receptores de necrose tumoral consistem marcadores fiáveis da disfunção endotelial e de inflamação, podendo ser usados com o intuito de determinar precocemente o risco de eventos cardiovasculares futuros (Bard, Rubenfire, Eagle, Clarke, & Brook, 2005), estando estes marcadores

inflamatórios normalmente elevados nos pacientes com DM2 (Matsumoto, Sera, Nakamura, Ueki, & Miyake, 2002).

O conceito de inflamação em relação às condições metabólicas observadas na obesidade e na resistência à insulina tem sido alvo de grande atenção desde o estudo publicado por Hotamisligil e colaboradores em 1993 (Hotamisligil, Shargill, & Spiegelman, 1993), onde foi demonstrado que o tecido adiposo expressava constitutivamente a citocina pró-inflamatória TNF- α , estando esta marcadamente aumentada em animais obesos, e que a sua neutralização resultava numa diminuição da resistência à acção da insulina nestes animais (Hotamisligil et al., 1993). Dados posteriores demonstraram também um aumento da expressão do TNF- α em adipócitos humanos hipertrofiados (Mantzoros et al., 1997) e que uma redução do peso corporal resultava numa menor expressão destes mediadores, com um valor de correlação significativo entre o índice de massa corporal (IMC) e as concentrações plasmáticas do TNF- α (Dandona et al., 1998). Neste sentido, os pacientes com DM2 obesos ou com sobrepeso parecem obter benefícios ao nível da integridade do tecido endotelial com uma redução dos índices de massa gorda, contribuindo desta forma para atenuar o stress lesivo induzido sobre o endotélio dos grandes e pequenos vasos, com repercussões na diminuição do risco das DCV e de outras complicações tardias da diabetes relacionadas com a deterioração da função endotelial. Uma importante implicação na relação entre a inflamação, a obesidade, a resistência à insulina e a DM2, reside no facto da aterosclerose ser ela própria um processo inflamatório, com activação de mecanismos pró-inflamatórios e a acumulação de monócitos e macrófagos (Gosling et al., 1999) ao nível da íntima, em conjugação com uma infiltração de lípidos (Ross, 1999). Evidências experimentais têm demonstrado que as ERO derivadas destas células contribuem decisivamente para o stress oxidativo gerado nos locais de inflamação, contribuindo, nomeadamente, para a oxidação das LDL (Chisolm, Hazen, Fox, & Cathcart, 1999). Além disso, as LDL oxidadas têm sido identificadas como exercendo uma potente acção quimiotática e indutora de stress oxidativo no processo aterosclerótico, agravando a disfunção endotelial e facilitando a migração de monócitos para o espaço subendotelial

(Libby, Ridker, & Maseri, 2002). A activação das NADPH oxidases ao nível da membrana (Cathcart, 2004) e a alteração no acoplamento da cadeia respiratória mitocondrial (Oliveira et al., 2005), parecem consistir mecanismos críticos na indução de ERO mediada por monócitos no processo aterogénico.

Retinopatia

Os efeitos de longo prazo da DM incluem também o desenvolvimento progressivo das complicações específicas, como a retinopatia diabética (com potencial cegueira), a nefropatia (que pode conduzir à insuficiência renal) e a neuropatia (com risco de ulcerações nos pés e amputações).

A retinopatia consiste na maior causa de morbilidade em doentes com DM, estando presente, após 20 anos de evolução da doença, em quase 100% dos pacientes com DM1 e em 50 a 80% dos pacientes com DM2 (Javitt, Canner, Frank, Steinwachs, & Sommer, 1990). A incidência de cegueira é de cerca de 4% na DM1 e 1,6% na DM2 (Congdon, Friedman, & Lietman, 2003), sendo relevante esta percentagem observada nos pacientes com DM2 devido à elevada prevalência deste tipo de diabetes. A presença de retinopatia severa pode também representar um factor de risco para a morte prematura motivada por doença cardíaca isquémica (Klein, Klein, Moss, & Cruickshanks, 1999). A duração da diabetes é o principal factor preditor da retinopatia diabética (Klein, Klein, Moss, & Cruickshanks, 1994), sendo também sugerida uma associação causal entre o controlo glicémico e o desenvolvimento e progressão das complicações microvasculares da diabetes (retinopatia, nefropatia e neuropatia) (Klein, Klein, Moss, & Cruickshanks, 1994a; Malone, Morrison, Pavan, & Cuthbertson, 2001). Esta associação foi também confirmada no estudo *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) (DCCT Research Group, 1993), onde os pacientes com DM1 que realizaram uma monitorização mais frequente da glicose sanguínea (4 medições diárias) revelaram uma redução de 76% na manifestação de qualquer tipo de retinopatia, e de 54% na progressão da retinopatia estabelecida, em comparação com aqueles tratados com a terapia convencional (1 medição diária da glicose sanguínea).

As complicações diabéticas da retina resultam de alterações funcionais e morfológicas dos seus capilares, como o aumento da permeabilidade à albumina e a outras macromoléculas, a disfunção vascular com morte de células endoteliais microvasculares, a perda de pericitos e o aumento da espessura da membrana basal (Simo, Carrasco, Garcia-Ramirez, & Hernandez, 2006). A oclusão capilar é responsável pela ocorrência de áreas de não perfusão sanguínea (retinopatia isquêmica), a qual induz a secreção de factores de crescimento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor* – VEGF), com o desenvolvimento de neo-vasos (retinopatia proliferativa) (Roguin et al., 2003). Têm sido avançados alguns factores que contribuem para estas disfunções, nomeadamente a hiperglicemia, a via do poli(ol), os AGEs, a PKC e os VEGF (Javitt, Canner, Frank, Steinwachs, & Sommer, 1990). Destas, a hiperglicemia crónica tem sido referida como a principal causa da retinopatia diabética, ideia que é reforçada pelo estudo DCCT (DCCT Research Group, 1993), sendo esta pouco comum em pacientes com valores de HbA1c inferiores a 7% (DCCT Research Group, 1993; Frank, 1991).

A isoforma β da PKC (PKC- β) parece também estar envolvida na patogénese da lesão microvascular na diabetes, tendo sido observado que inibidores específicos da PKC- β revelaram-se eficazes na atenuação da permeabilidade da retina e da angiogénese (Aiello et al., 1997).

O papel dos AGEs na retinopatia diabética tem sido estudado em ratos diabéticos tratados e não tratados com aminoguanidina (um inibidor dos AGEs), onde foi observado, nos animais tratados com aquele composto, menos 75% no espessamento da membrana basal dos capilares da retina (Beisswenger, Moore, Brinck-Johnsen, & Curphey, 1993), uma diminuição da perda de pericitos (Chibber, Molinatti, Wong, Mirlees, & Kohner, 1994), uma ausência do desenvolvimento de microaneurismas (Hammes, Martin, Federlin, Geisen, & Brownlee, 1991), uma redução da proliferação de células endoteliais (McCance et al., 1993), assim como uma menor acumulação de AGEs ao nível das arteríolas (Hammes, Martin, Federlin, Geisen, & Brownlee, 1991). O efeito preventivo no modelo animal de inibidores dos AGEs, nomeadamente através da aminoguanidina, suporta o papel daqueles na

fisiopatologia da retinopatia diabética. A diabetes está também associada a um aumento da produção de VEGF (Roguin et al., 2003), o que parece conduzir a alterações fisiopatológicas ao nível da retina e da coróide (Tee et al., 2008), tendo sido observada uma clara associação entre os VEGF e a severidade da retinopatia diabética (Churchill et al., 2008).

Nefropatia

A nefropatia diabética consiste numa alteração gradual nos vasos renais, com perda progressiva de proteínas pela urina, ocorrendo normalmente de forma lenta e progressiva até uma situação extrema de falência renal (Wittmann et al., 2005). A doença renal diabética surge tanto na DM1 como na DM2, particularmente em pacientes com um mau controlo glicémico (Schena & Gesualdo, 2005), com uma pressão sanguínea elevada e com níveis aumentados de lípidos sanguíneos (Eftimovska, Stojceva-Taneva, & Polenakovic, 2008). A história natural da nefropatia diabética associada à DM1, caracteriza-se essencialmente pela presença precoce de microalbuminúria, com o subsequente desenvolvimento de hipertensão e declínio da taxa de filtração glomerular ($<60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$) (Bloomgarden, 2008). Na DM2, a HTA e a albuminúria estão geralmente presentes na altura inicial do diagnóstico (Marin et al., 2002). A presença de microalbuminúria é definida pela excreção persistente de proteínas na urina de 30 mg até 299 mg por dia, ou de 20 μg até 200 μg por minuto. Por outro lado, uma proteinúria ostensiva ocorre quando a excreção de proteínas excede as 300 mg por dia, ou as 200 μg por minuto (Keane & Eknoyan, 1999). A albuminúria está presente na doença renal diabética devido a alterações ao nível da parede dos capilares glomerulares, ficando limitados na capacidade de filtração de macromoléculas (Scandling & Myers, 1992), pelo aumento do número de poros de maiores dimensões (Tamsma et al., 1994). Os objectivos no tratamento devem passar por reduzir em 30 a 50% a proteinúria e baixar a tensão arterial (Keane & Eknoyan, 1999). A HTA é muito comum entre os pacientes com diabetes, estando intimamente relacionada com a progressão da doença renal e com a aterosclerose acelerada (Bakris et al., 2000). Efectivamente, são vários os estudos que têm demonstrado fortes

correlações entre a elevada pressão sanguínea e o aumento do risco das DCV, assim como entre aquela e os eventos ao nível renal entre sujeitos portadores de diabetes (Keane & Eknoyan, 1999; UK Prospective Diabetes Study Group, 1998c). Também por esta razão, têm sido propostos valores de tensão arterial <130/80 mmHg para a população diabética (Bakris et al., 2000; Chobanian et al., 2003).

Tem sido também sugerido que a angiotensina II contribui igualmente para a lesão renal observada na diabetes, por via da vasoconstrição arteriolar, da retenção de sódio e da hiperactividade simpática (Denton, Fennessy, Alcorn, & Anderson, 1992). Também exerce um efeito directo sobre a hemodinâmica renal, promovendo a constrição arteriolar aferente e eferente, resultando na elevação da pressão hidrostática capilar glomerular e no aumento do trabalho de filtração do nefrónio. Estas alterações conduzem à perda da capacidade de auto-regulação e de reserva renal (Denton, Fennessy, Alcorn, & Anderson, 1992). Neste sentido, existem observações de que actuando sobre o sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA), nomeadamente através de inibidores da enzima conversora da angiotensina (*angiotensin-converting enzyme* – ACE) e de bloqueadores dos receptores de angiotensina II (*angiotensin-receptor blockers* – ARBs), é possível atenuar as acções ao nível glomerular motivadas por este peptídeo, assim como a auto-regulação da taxa de filtração glomerular (Ruggenenti & Remuzzi, 1996). No entanto, para além desta e de outras terapêuticas anti-hipertensivas disponíveis, todas as declarações com recomendações para estes doentes salientam a necessidade de uma intervenção ao nível dos estilos de vida, nomeadamente com a redução da massa corporal, diminuição da ingestão de sal (cloreto de sódio <6,0 g/dia), ingestão moderada de bebidas alcoólicas (≤ 2 copos por dia), não fumar e realizar regularmente actividade física aeróbia (Chobanian et al., 2003; He, Whelton, Appel, Charleston, & Klag, 2000; Whelton, Chin, Xin, & He, 2002).

Vários autores têm centrado os seus trabalhos sobre a implicação da hiperglicemia na doença renal, tendo sido sugerida uma relação causal entre aquela e as lesões observadas na nefropatia diabética, principalmente ao nível da expansão da matriz do mesângio (Bangstad et al., 1994). Por outro lado, também tem sido observada uma relação entre as concentrações de

AGEs ao nível seroso e tecidual, com as alterações funcionais ao nível dos rins (Tan et al., 2006). Outro mecanismo que parece participar na patogénese da nefropatia é mediado também pelos AGEs através da sua interacção com os RAGEs (Yamamoto et al., 2001), assim como pela desregulação destes receptores ao nível dos podócitos (Gu et al., 2006). Vários autores estabelecem uma relação entre os níveis serosos de RAGEs e de AGEs circulantes e a severidade da nefropatia em pacientes com DM2 (Tan et al., 2006), enquanto outros realçam mesmo o carácter preditivo dos níveis serosos de AGEs no desenvolvimento de alterações morfológicas ao nível do rim de pacientes com DM1 (Berg et al., 1997). Neste sentido, a hiperglicemia consiste também num dos processos que contribui para a lesão tecidual renal na diabetes, alterando a arquitectura da matriz extracelular através de reacções de glicação com a formação de ligações cruzadas de proteínas.

Neuropatia

A neuropatia periférica e a neuropatia autonómica foram identificadas como as manifestações mais frequentes da neuropatia diabética, sendo ambas preditores independentes da ocorrência de ulcerações e amputações das extremidades dos membros inferiores assim como da mortalidade associada à diabetes (Ewing, Campbell, & Clarke, 1976). Cerca de 50 a 75% de todas as ulcerações e amputações não traumáticas são consequência da neuropatia diabética, sendo também a patologia que origina o maior número de hospitalizações em comparação com todas as outras complicações da diabetes agregadas (Caputo, Cavanagh, Ulbrecht, Gibbons, & Karchmer, 1994; Holzer et al., 1998). Tende a aumentar com a idade e com a duração da diabetes, estando presente em mais de 50% dos pacientes com DM2 acima dos 60 anos (Young, Boulton, MacLeod, Williams, & Sonksen, 1993). Este tipo de complicações não é específico de qualquer um dos principais tipos de diabetes, ocorrendo de igual forma na DM1 e na DM2 (Dyck et al., 1993). A principal complicação da neuropatia é a ulceração do pé, a qual precede normalmente o aparecimento da gangrena com a consequente perda do membro. A presença de neuropatia aumenta o risco de amputações em 1,7 vezes, sendo de 12 vezes se estiver presente deformação por

alteração na ortostática (também esta, consequência da neuropatia), e 36 vezes se houver já um histórico de ulcerações (Armstrong, Lavery, & Harkless, 1998). Esta patologia crónica tem assim um efeito tremendo na qualidade de vida do paciente diabético, limitando muitas vezes a realização das actividades do dia-a-dia. Para além disso, a esperança de vida diminui em aproximadamente 25 a 50%, num período de 5 a 10 anos uma vez diagnosticada a neuropatia autonómica (Levitt, Stansberry, Wynchank, & Vinik, 1996).

Apesar de não estar completamente esclarecido o mecanismo que leva ao aparecimento da neuropatia diabética, têm sido apontadas algumas vias fisiopatológicas que têm vindo a elucidar um pouco o processo de desenvolvimento da doença e indicando potenciais alvos de terapêutica. Alguns estudos (DCCT Research Group, 1995) têm sugerido que a hiperglicemia consiste no principal motivador da lesão neuro-vascular, sendo normalmente os pacientes com pior controlo glicémico a desenvolver a doença (Gaede et al., 2003). Níveis de glicose sanguínea elevados podem induzir lesão nos nervos (Hale et al., 1987), possivelmente através da redução da actividade da Na^+/K^+ -ATPase (Vague, Coste, Jannot, Raccah, & Tsimaratos, 2004). No entanto, têm sido sugeridas outras hipóteses explicativas, nomeadamente a activação excessiva da PKC- β (Das Evcimen & King, 2007), o aumento da formação de AGEs (Wada & Yagihashi, 2005), o incremento da via do poliol (Oates, 2002), o stress oxidativo (Vincent, Russell, Low, & Feldman, 2004), os factores vasculares (Teshfaye, Malik, & Ward, 1994), a auto-imunidade (Zanone et al., 2003) e os factores neurotróficos (Chiarelli, Santilli, & Mohn, 2000).

Um dos mecanismos fortemente sugeridos como tendo implicações na fisiopatologia das complicações crónicas da diabetes, nomeadamente na neuropatia diabética, tem sido a formação descontrolada de AGEs (Sugimoto, Yasujima, & Yagihashi, 2008). Vários estudos sugerem a glicação irreversível das proteínas do citoesqueleto ao nível dos axónios dos nervos periféricos, como responsável pela formação de ligações cruzadas e pela ocorrência de alterações funcionais proteicas, as quais poderão participar na polineuropatia da diabetes nomeadamente através da degeneração axonal (Misur et al., 2004; Sugimoto, Nishizawa, Horiuchi, & Yagihashi, 1997). Os AGEs podem

também estabelecer ligações com os seus receptores (RAGEs) na superfície celular, provocando uma cascata de eventos que conduz à disfunção celular, envolvendo a activação da PKC- β , o aumento do NF- κ B e da proteína MAPK (Hudson & Schmidt, 2004; Taguchi et al., 2000; Toth et al., 2008). O gene responsável pela expressão dos RAGEs apresenta, por sua vez, locais para a ligação do NF- κ B, resultando numa amplificação da formação destes receptores, fomentando um ciclo vicioso de stress oxidativo e lesão tecidual (Hudson & Schmidt, 2004). Estas observações sugerem a participação dos AGEs e dos RAGEs no processo etiológico da neuropatia diabética.

A hiperglicemia observada na diabetes, parece também aumentar o fluxo da via do poliol, resultando numa elevação das concentrações de sorbitol e de frutose ao nível da célula nervosa, pela acção das enzimas aldose reductase e sorbitol desidrogenase (Oates, 2002). Como nas células nervosas a entrada de glicose não é insulino-mediada, a hiperglicemia vai promover uma elevação da glicose no interior da célula e aumentar a afinidade da aldose reductase com a glicose. Neste sentido, esta enzima vai utilizar a nicotinamida adenina dinucleotideo fosfato na sua forma reduzida (NADPH) para reduzir a glicose em sorbitol, o qual é de seguida oxidado em frutose pela acção da sorbitol desidrogenase (Kasajima, Yamagishi, Sugai, Yagihashi, & Yagihashi, 2001). A utilização excessiva de NADPH na via do poliol, vai levar a que esteja disponível menos NADPH para a síntese de glutathione reduzida (De Mattia et al., 1994) e de \cdot NO (Tesfamariam, 1994), culminando numa maior susceptibilidade da célula ao stress oxidativo. O maior stress oxidativo gerado pela hiperglicemia (Giugliano, Ceriello, & Paolisso, 1996) pode lesar o ácido desoxirribonucleico (DNA) mitocondrial (Hinokio et al., 1999), as proteínas celulares (Baynes & Thorpe, 1999), promover inflamação (Esposito et al., 2002) e conduzir à disfunção mitocondrial (Vincent, Russell, Low, & Feldman, 2004). A hiperglicemia e o maior stress oxidativo também atenuam a disponibilidade de \cdot NO no interior das células nervosas periféricas e no endotélio microvascular, através da redução da enzima óxido nítrico sintase epitelial (*epithelial nitric oxide synthase* – eNOS), situação que poderá perturbar a perfusão sanguínea (Vinik, Erbas, Stansberry, & Pittenger, 2001). Esta depleção do \cdot NO endotelial

conduz assim, a uma situação de menor fluxo sanguíneo no nervo, hipoxia celular e disfunção mitocondrial (Stevens, 1995).

Apesar da sequência de eventos não ser completamente conhecida, assume-se que a insuficiência microvascular, o fluxo sanguíneo endoneural e factores hemodinâmicos promovem a lesão do nervo em pacientes com polineuropatia diabética (Tesfaye, Malik, & Ward, 1994). Alguns autores têm proposto que a vasoconstrição microvascular, o edema e a isquemia desempenham um papel na progressão da polineuropatia diabética (Griffey, Eaton, Sibbitt, Sibbitt, & Bicknell, 1988). O edema endoneural faz aumentar a pressão, contribuindo para a oclusão capilar e a resultante isquemia no nervo, o aumento da activação da PKC- β e consequente lesão (Griffey, Eaton, Sibbitt, Sibbitt, & Bicknell, 1988). Efectivamente, tem sido observado em pacientes com polineuropatia diabética uma disfunção vasomotora, nomeadamente no ritmo de contracção exibido pelas arteríolas e pequenas artérias (Stansberry et al., 1996), assim como distúrbios na condução nervosa associados a alterações do fluxo sanguíneo endoneural (Coppey, Gellett, Davidson, Dunlap, & Yorek, 2002). Neste sentido, parece existir evidências de que as alterações ao nível vascular e endoneural podem, com o tempo, originar lesão nos nervos periféricos de pacientes com DM, sendo mesmo possível predizer o aparecimento de úlceras através destas perturbações vasculares (Dyck et al., 1992; Dyck et al., 1993).

Relativamente à influência da auto-imunidade no processo patogénico da neuropatia diabética, tem sido observada a presença de auto-anticorpos contra as estruturas dos nervos sensoriais e motores ao nível do soro de pacientes com diabetes (Pittenger, Malik, Burcus, Boulton, & Vinik, 1999), sugerindo os autores que a auto-imunidade pode também desempenhar um papel na fisiopatologia da neuropatia. Um outro mecanismo de degradação neuronal que tem sido proposto por vários investigadores, prende-se com o facto da disponibilidade de proteínas neurotróficas estar diminuída em pacientes com diabetes (Faradji & Sotelo, 1990; Pittenger & Vinik, 2003; Skundric & Lisak, 2003). Estes factores neurotróficos são fundamentais para a manutenção dos neurónios, nomeadamente promovendo alterações morfológicas, assim como de diferenciação e proliferação celular, mecanismos estes fundamentais na regeneração da célula nervosa (Skundric

& Lisak, 2003). Alguns destes factores que têm sido mais estudados incluem: factores de crescimento tipo-citocinas (*cytokine-like growth factors*) (Knezevic-Cuca et al., 2000), factor de crescimento transformador β (*transforming growth factor- β* – TGF- β) (Skoff, Lisak, Bealmear, & Benjamins, 1998), factor-1 de crescimento tipo-insulina (*insulin-like growth factor-1* – IGF-1) (Crosby et al., 1992), factor de crescimento do nervo (*nerve growth factor* – NGF) (Pittenger & Vinik, 2003) e VEGF (Murakami, Arai, Sunada, & Nakamura, 2006).

Exercício e DM2

Tem sido demonstrado que a terapia intensiva para a redução dos valores da tensão arterial e da glicemia crónica diminui as complicações microvasculares em doentes com DM2 (Stratton et al., 2006; UK Prospective Diabetes Study Group, 1998c). No entanto, a melhoria do controlo glicémico com sulfonilureias, glitazonas, ou com infusão exógena de insulina, não parece promover necessariamente uma redução do número de eventos cardiovasculares (Nissen & Wolski, 2007; UK Prospective Diabetes Study Group, 1998b). Aparentemente, é necessário um decréscimo mais marcado da HbA1c e dos valores da tensão arterial, para que haja uma diminuição mais expressiva do risco cardiovascular. Neste sentido, o estudo *Steno-2* (Gaede et al., 2003) tem apresentado algumas evidências de que o decréscimo adicional destes parâmetros pode ser conseguido apenas com uma intervenção multifactorial, nomeadamente englobando uma alteração bem estruturada dos estilos de vida (actividade física/exercício físico e/ou dieta) e uma terapêutica farmacológica adequada. De facto, durante décadas, o exercício físico tem vindo a ser utilizado como uma forma de tratamento dos doentes com DM2 (Duarte, 2002). No entanto, só mais recentemente têm sido publicados estudos que nos permitem uma melhor compreensão sobre os factores/mecanismos relacionados com o treino físico, que estão envolvidos na melhoria da regulação da glicose e do risco das DCV nestes doentes (Sigal, Kenny, Wasserman, & Castaneda-Sceppa, 2004). Alguns trabalhos têm também explorado o efeito do exercício de diferentes tipos (Cauza et al., 2005; Cuff et al., 2003; Marcus et al., 2008; Sigal et al., 2007;

Snowling & Hopkins, 2006), intensidades (Boule, Kenny, Haddad, Wells, & Sigal, 2003; Hu et al., 1999; Snowling & Hopkins, 2006) e volumes (Snowling & Hopkins, 2006; Vancea et al., 2009), com o objectivo de verificar qual a melhor estratégia no tratamento da DM2, assim como dos factores de risco das complicações crónicas que normalmente lhe estão associadas. De acordo com a ADA (American Diabetes Association, 2007), para melhorar o controlo glicémico, manter a massa corporal e reduzir o risco de DCV, é recomendada a realização de pelo menos 150 minutos por semana de actividade física aeróbia de intensidade moderada, e/ou de pelo menos 90 minutos por semana de exercício físico aeróbio vigoroso, distribuídos durante pelo menos 3 dias por semana e não mais de 2 dias consecutivos sem actividade física. A mesma organização menciona também que, na ausência de contra-indicações, os doentes com DM2 devem ser encorajados a realizar exercícios de força muscular três vezes por semana, abarcando todos os grupos musculares mais volumosos, progredindo até três séries de 8–10 repetições com uma carga que o sujeito não consiga levantar por mais de 8–10 vezes (American Diabetes Association, 2007).

Vários estudos experimentais têm demonstrado um efeito benéfico do exercício físico na melhoria do controlo glicémico em doentes com DM2, quer do exercício aeróbio (Alam et al., 2004; Lazarevic et al., 2006; Stolinski et al., 2008) (Quadro 12), quer do de resistência muscular (Castaneda et al., 2002; Dunstan et al., 2002) (Quadro 13). No entanto, o treino físico envolvendo ambas as componentes (exercícios aeróbios e de resistência muscular), tem sido referido como a melhor estratégia de intervenção na redução da hiperglicemia crónica neste tipo de doentes (Cuff et al., 2003; Sigal et al., 2007), assim como na melhoria da resistência à insulina (Snowling & Hopkins, 2006) (Quadro 14).

O efeito agudo do exercício físico na redução da resistência à insulina ao nível das células musculares esqueléticas, tem sido associado a factores como: (I) a activação dos GLUT4 (Garcia-Roves et al., 2003); (II) a depleção dos stocks de glicogénio no músculo e no fígado (Pencek, Fueger, Camacho, & Wasserman, 2005; Price, Rothman, & Shulman, 1999); (III) e o aumento do fluxo sanguíneo nos grupos musculares exercitados (Bisquolo et al., 2005). Neste sentido, os benefícios do efeito crónico do treino aeróbio e de

resistência muscular na regulação das concentrações de glicose sanguínea, parecem resultar da soma dos sucessivos efeitos induzidos pelos episódios de exercício físico (Praet & van Loon, 2007). O treino físico prolongado é normalmente acompanhado por respostas adaptativas mais estruturais, onde parecem existir algumas diferenças entre aquelas motivadas pelo treino aeróbio e as induzidas pelo treino de força.

As adaptações crônicas relacionadas com o controlo glicémico, que estão normalmente associadas ao treino aeróbio, são: (I) a redução da massa corporal (Alam et al., 2004); (II) o aumento da expressão de GLUT4 nas células musculares esqueléticas (Sato, Nagasaki, Kubota, Uno, & Nakai, 2007); (III) a melhoria da função de vasodilatação mediada pelo $\cdot\text{NO}$ (Maiorana, O'Driscoll, Taylor, & Green, 2003); (IV) a redução da produção hepática de glicose decorrente da estimulação hormonal (Segal et al., 1991); (V) a melhoria do perfil lipídico sanguíneo (Bruce & Hawley, 2004); (VI) e o incremento da actividade da lipoproteína lípase nos capilares musculares, com o concomitante aumento da capacidade de captação e oxidação dos AGL pelas células musculares treinadas (Richter, Turcotte, Hespel, & Kiens, 1992). Por outro lado, o aumento da tolerância à glicose associada ao treino de força poderá estar particularmente relacionado com o ganho de massa muscular (Fenicchia et al., 2004), possibilitando melhorar a capacidade de eliminação de glicose do organismo, considerando que cerca de 80 a 90% de toda a glicose parece ser disponibilizada para o tecido muscular esquelético (DeFronzo, Gunnarsson, Bjorkman, Olsson, & Wahren, 1985).

Quadro 12 – Características e resultados relativos à composição corporal, ao controlo glicémico e aos factores de risco das doenças cardiovasculares de vários estudos de intervenção, realizados com exercícios aeróbios, em doentes com DM2.

Estudo	Participantes	Intervenção Exercício	Parâmetros sem variação significativa	Parâmetros com variação significativa no GI
(Lazarevic et al., 2006)	GI: 30 homens com DM2 (54±7,3 anos de idade); GC: 30 homens não diabéticos (48±6,4 anos de idade).	6 meses; 3–5 sessões/semana; 45–60 min./sessão; 50–75% FCmáx; caminhada rápida.	MC IMC Rácio C/A Insulina CT C-LDL C-HDL	↓ PC (-6,1 cm) ↓ PA (-4,0 cm) ↓ Glicose (-4,2 mmol·L ⁻¹) ↓ HbA1c (-1,3%) ↓ HOMA-IR (-3,9) ↓ TG (-1,1 mmol·L ⁻¹) ↓ TAS (-16,7 mmHg) ↓ TAD (-12,9 mmHg) ↓ SCORE (-2,3%) ↓ % Gordura (-2,5%)
(Ribeiro et al., 2008)	GI: 11 homens e mulheres com DM2 (59±7 anos de idade); GC: 10 homens e mulheres com DM2 (51±10 anos de idade).	4 meses; 4 sessões/semana; 40 min./sessão; entre o limiar anaeróbio e o ponto de compensação respiratório; cicloergómetro; supervisionado.	MC IMC Glicose Insulina HOMA-IR HbA1c CT C-LDL C-HDL TG	↓ PC (-1 cm)
(Stolinski et al., 2008)	GI (supervisionado): 8 homens e mulheres com DM2 (59±3 anos de idade);	6 meses; 4 sessões/semana; 20–40 min./sessão; 60–85% FCmáx; exercícios aeróbios à escolha dos sujeitos.	CT C-LDL	↓ IMC (-1,2 kg·m ⁻²) ↓ HbA1c (-0,9%) ↓ HOMA-IR (-3,1) ↓ TG (-0,2 mmol·L ⁻¹)
	GI (sem supervisão): 9 homens e mulheres com DM2 (55±3 anos de idade); GC: 8 homens e mulheres com DM2 (50±3 anos de idade).		IMC HbA1c HOMA-IR CT C-LDL TG	
(Alam et al., 2004)	GI (supervisionado): 9 homens e mulheres com DM2 (59,5±2,5 anos de idade);	6 meses; 4 sessões/semana; 20–40 min./sessão; 60–85% VO ₂ máx; exercícios aeróbios à escolha dos sujeitos.	CT C-LDL	↓ MC (-1,1 kg) ↓ MG (-2 kg) ↓ HbA1c (-1%) ↓ Glicose (-2,1 mmol·L ⁻¹) ↓ Insulina (-30,9 pmol·L ⁻¹) ↓ HOMA-IR (-3) ↓ TG (-0,3 mmol·L ⁻¹) ↑ C-HDL (0,35 mmol·L ⁻¹)
	GI (sem supervisão): 9 homens e mulheres com DM2 (55,3±3,2 anos de idade).		MC MG HbA1c Glicose Insulina HOMA-IR CT C-LDL	↑ C-HDL (0,3 mm·L ⁻¹)
(Cuff et al., 2003)	GI: 9 mulheres com DM2 (59,4±1,9 anos de idade); GC: 9 mulheres com DM2 (60,0±2,9 anos de idade).	16 semanas; 3 sessões/semana; 75 min./sessão; 60–75% FCreserva; exercício variados em máquinas de <i>cardio-fitness</i> .	GAbdominal HbA1c CT C-LDL C-HDL TG	↓ MC (-1,2 kg)

DM2 – diabetes *mellitus* do tipo 2; GI – grupo de intervenção; GC – grupo controlo; MC – massa corporal; IMC – índice de massa corporal; PC – perímetro da cintura; PA – perímetro da anca; Rácio C/A – rácio cintura/anca; MG – massa gordura; GAbdominal – gordura abdominal; HbA1c – hemoglobina glicada A1c; AbuminaGlic – albumina glicada; HOMA-IR – *Homeostasis Assessment Model – Insulin Resistance*; CT – colesterol total; C-LDL – colesterol das lipoproteínas de baixa densidade; C-HDL – colesterol das lipoproteínas de alta densidade; TG – triglicerídeos; TAS – tensão arterial sistólica; TAD – tensão arterial diastólica; SCORE – *Systematic Coronary Risk Evaluation*; VO₂máx – consumo máximo de oxigénio; FCmáx – frequência cardíaca máxima; FCreserva – frequência cardíaca de reserva.

(Continuação)

Estudo	Participantes	Intervenção Exercício	Parâmetros sem variação significativa	Parâmetros com variação significativa no GI
(Nojima et al., 2008)	GI A: 43 homens e mulheres com DM2 (55,4±1,1 anos de idade);	12 meses; ≥ 3 sessões/semana; ≥30 min./sessão; 50% VO ₂ máx; atividades de caminhada, jogging, ciclismo, natação.	IMC % Gordura MM CT TG	↓ AbuminaGlic (-1,8 %) ↑ C-HDL (0,1 mmol·L ⁻¹) ↓ TAS (-8,4 mmHg) ↓ TAD (-5,2 mmHg)
	GI B: 44 homens e mulheres com DM2 (55,9±1,1 anos de idade);		IMC % Gordura MM CT TG TAD	↓ AbuminaGlic (-1,5 %) ↑ C-HDL (0,1 mmol·L ⁻¹) ↓ TAS (-5,5 mmHg)
	GC: 16 homens e mulheres com DM2 (53,9±2,4 anos de idade);		IMC % Gordura MM CT C-HDL TG TAS TAD	↓ AbuminaGlic (-1,1 %)
(Marcus et al., 2008)	GI: 8 homens e mulheres com DM2 (58,5±6,2 anos de idade);	16 semanas; 3 sessões/semana; 50 min./sessão; 60–85% FCmáx; 2–4 exercício variados em máquinas de <i>cardio-fitness</i> .	—	↑ IMC (-0,1 kg·m ⁻²) ↓ HbA1c (-0,3%) ↓ Gordura (-2,2 cm ²) intramuscular coxa
(Boudou, de Kerviler, Erlich, Vexiau, & Gautier, 2001)	16 homens (45,4±7,2 anos de idade); GI: 8 homens e homens com DM2 GC: 8 homens e homens com DM2.	8 semanas; 3 sessões/semana; 45 min./sessão; 75–85% VO ₂ máx; ergómetro de bicicleta.	MC CT C-LDL+C-VLDL C-HDL	↓ GVisceral (-69,1 cm ²) ↓ GSubcutânea (-43,6 cm ²) ↑ MM meio da coxa (36,1 cm ²) ↓ TG (-0,8 mmol·L ⁻¹)
DM2 – diabetes <i>mellitus</i> do tipo 2; GI – grupo de intervenção; GC – grupo controlo; CV – cardiovascular; MC – massa corporal; IMC – índice de massa corporal; MM – massa magra; PC – perímetro da cintura; PA – perímetro da anca; Rácio C/A – rácio cintura/anca; GVisceral – gordura visceral; GSubcutânea – gordura subcutânea; HbA1c – hemoglobina glicada A1c; AbuminaGlic – albumina glicada; CT – colesterol total; C-LDL – colesterol das lipoproteínas de baixa densidade; C-HDL – colesterol das lipoproteínas de alta densidade; C-VLDL – colesterol das lipoproteínas de muito baixa densidade; TG – triglicérideos; TAS – tensão arterial sistólica; TAD – tensão arterial diastólica; VO ₂ máx – consumo máximo de oxigénio; FCmáx – frequência cardíaca máxima.				

Quadro 13 – Características e resultados relativos à composição corporal, ao controlo glicémico e aos factores de risco das doenças cardiovasculares de vários estudos de intervenção, realizados com exercícios de força muscular, em doentes com DM2.

Estudo	Participantes	Intervenção Exercício	Parâmetros sem variação significativa	Parâmetros com variação significativa no GI
(Dunstan et al., 2002)	GI: 19 homens e mulheres com DM2 (67,6,5±5,2 anos de idade) GC: 17 homens e mulheres com DM2 (66,9±5,3 anos de idade)	6 meses; 3 sessões/semana; 55 min./sessão; 75–85% 1-RM; 9 exercícios; 3 séries; 8–10 repetições; controlo da dieta.	MM Glicose Insulina HOMA-IR CT C-LDL C-HDL TG	↓ MC (-2,5 kg) ↓ MG (-2,4 kg) ↓ PC (-6,9 cm) ↓ HbA1c (-1,2 %) ↓ TAS (-6,7 mmHg) ↓ TAD (-4,4 mmHg)
(Dunstan et al., 1998)	GI: 11 homens e mulheres com DM2 (50,3±2,0 anos de idade) GC: 10 homens e mulheres com DM2 (51,1±2,2 anos de idade)	6 semanas; 3 sessões/semana; ~60 min./sessão; 50–55% 1-RM; 10 exercícios; 2–3 séries; 10–15 repetições; bicicleta estacionária (<50 Watts); supervisionado.	MC IMC Soma pregas Rácio C/A HbA1c Glicose Insulina TAS TAD	— —
(Honkola, Forsen, & Eriksson, 1997)	GI: 18 homens e mulheres com DM2 (62±2 anos de idade) GC: 20 homens e mulheres com DM2 (67±2 anos de idade)	5 meses; 2 sessões/semana; 8–10 exercícios; 2 séries; 12–15 repetições; supervisionado.	HbA1c C-HDL TAS	↓ MC (-0,7 kg) ↓ CT (-0,7 mmol·L ⁻¹) ↓ C-LDL (-0,55 mmol·L ⁻¹) ↓ TG (-0,38 mmol·L ⁻¹) ↓ TAD (-3 mmHg)
(Castaneda et al., 2002)	GI: 29 homens e mulheres com DM2 (66±2 anos de idade) GC: 31 homens e mulheres com DM2 (66±1 anos de idade)	16 semanas; 3 sessões/semana; ~45 min./sessão; 60–80% 1-RM; 5 exercícios; 3 séries; 8 repetições; supervisionado.	MC MG PC Glicose CT C-LDL C-HDL TG TAD	↑ MM (1,2 kg) ↓ HbA1c (-1,1%) ↑ GlicogénioM (18,8 mmol·kg ⁻¹) ↓ TAS (-9,7 mmHg)
(Arora, Shenoy, & Sandhu, 2009)	GI: 10 homens e mulheres com DM2 (49,6±5,2 anos de idade) GC: 10 homens e mulheres com DM2 (58,4±1,8 anos de idade)	8 semanas; 2 sessões/semana; 60–100% 1-RM; 7 exercícios; 3 séries; 10 repetições.	IMC C-HDL TG TAD	↓ HbA1c (-1,34%) ↓ CT (-0,65 mmol·L ⁻¹) ↓ TAD (-8 mmHg)
(Cauza et al., 2009)	GI: 20 homens e mulheres com DM2 (56,4±0,9 anos de idade)	4 meses; 3–6 sessões/semana; 10 exercícios; 10–15 repetições; carga ajustada de forma a que os sujeitos na realizassem menos de 10 nem mais de 15 repetições.	MC IMC	↓ MG (-3,8 kg) ↑ MM (3,2 kg) ↓ HbA1c (-1,2%) ↓ TAS (-19 mmHg) ↓ TAD (-8 mmHg)
DM2 – diabetes <i>mellitus</i> do tipo 2; GI – grupo de intervenção; GC – grupo controlo; MC – massa corporal; MG – massa gorda; MM – massa magra; IMC – índice de massa corporal; PC – perímetro da cintura; Rácio C/A – rácio cintura/anca; HbA1c – hemoglobina glicada A1c; HOMA-IR – <i>Homeostasis Assessment Model – Insulin Resistance</i> ; GlicogénioM – glicogénio muscular; CT – colesterol total; C-LDL – colesterol das lipoproteínas de baixa densidade; C-HDL – colesterol das lipoproteínas de alta densidade; TG – triglicérideos; TAS – tensão arterial sistólica; TAD – tensão arterial diastólica; RM – repetição máxima.				

Quadro 14 – Características e resultados relativos à composição corporal, ao controlo glicémico e aos factores de risco das doenças cardiovasculares de vários estudos de intervenção, realizados com exercícios combinados (aeróbios e de força muscular), em doentes com DM2.

Estudo	Participantes	Intervenção Exercício	Parâmetros sem variação significativa	Parâmetros com variação significativa no GI
(Marcus et al., 2008)	GI: 7 homens e mulheres com DM2 (50,7±6,9 anos de idade);	16 semanas; 3 sessões/semana; <i>Treino aeróbio:</i> 50 min./sessão; 60–85% FCmáx; 2–4 exercício variados em máquinas de <i>cardio-fitness</i> . <i>Treino de força:</i> 5–20 min.; trabalho excêntrico dos músculos extensores da coxa e do joelho; supervisionado.	—	↓ IMC (-1,9 kg·m ⁻²) ↓ HbA1c (-0,6%) ↑ Massa magra coxa (15,1 cm ²) ↓ Gordura intramuscular coxa (-1,2 cm ²)
(Balducci, Leonetti, Di Mario, & Fallucca, 2004)	120 homens e mulheres (60,9±8,9 anos de idade); GI: 62 homens e mulheres com DM2. GC: 58 homens e mulheres com DM2.	12 meses; <i>Treino aeróbio:</i> 30 min./sessão; 3 sessões/semana; 40–80% FCreserva; exercício variados em máquinas de <i>cardio-fitness</i> . <i>Treino de força:</i> 30 min./sessão; 3 sessões/semana; 6 exercícios; 40–60% 1RM; 12 repetições.	—	↓ IMC (-1,3 kg·m ⁻²) ↓ PC (-5 cm) ↓ HbA1c (-1,2%) ↓ Glicose (-2 mmol·L ⁻¹) ↓ CT (-0,4 mmol·L ⁻¹) ↓ C-LDL (-0,2 mmol·L ⁻¹) ↑ C-HDL (0,1 mmol·L ⁻¹) ↓ TG (-0,5 mmol·L ⁻¹) ↓ TAS (-4 mmHg) ↓ TAD (-4 mmHg)
(Cuff et al., 2003)	GI: 10 mulheres com DM2 (63,4±2,2 anos de idade); GC: 9 mulheres com DM2 (60,0±2,9 anos de idade).	16 semanas; <i>Treino aeróbio:</i> 3 sessões/semana; 75 min./sessão; 60–75% FCreserva; exercício variados em máquinas de <i>cardio-fitness</i> . <i>Treino de força:</i> 2 sessões/semana; 5 exercícios; 2 séries; 12 repetições.	HbA1c CT C-LDL C-HDL TG	↓ MC (-2,9 kg) ↓ GAbdominal (-48,3 cm ²) ↑ Taxa de infusão de glicose (1,8 mg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)
(Tokmakidis, Zois, Volaklis, Kotsa, & Tournra, 2004)	GI: 9 mulheres com DM2 (55,2±6,7 anos de idade);	16 semanas; <i>Treino aeróbio:</i> 2 sessões/semana; 75 min./sessão; 60–80% FCmáx; caminhada/jogging. <i>Treino de força:</i> 2 sessões/semana; 6 exercícios; 60% 1RM; 3 séries; 12 repetições.	MC IMC	↓ HbA1c (- 0,8%) ↓ Glicose (- 0,4 mmol·L ⁻¹) ↓ Insulina (- 24,3 pmol·L ⁻¹)
DM2 – diabetes <i>mellitus</i> do tipo 2; GI – grupo de intervenção; GC – grupo controlo; MC – massa corporal; IMC – índice de massa corporal; PC – perímetro da cintura; GAbdominal – gordura abdominal; HbA1c – hemoglobina glicada A1c; CT – colesterol total; C-LDL – colesterol das lipoproteínas de baixa densidade; C-HDL – colesterol das lipoproteínas de alta densidade; TG – triglicérideos; TAS – tensão arterial sistólica; TAD – tensão arterial diastólica; RM – repetição máxima; FCmáx – frequência cardíaca máxima; FCreserva – frequência cardíaca de reserva.				

(Continuação)

Estudo	Participantes	Intervenção Exercício	Parâmetros sem variação significativa	Parâmetros com variação significativa no GI
(Loimaala et al., 2003)	GI: 24 homens com DM2 (53,6±6,2 anos de idade); GC: 25 homens com DM2 (54,0±5,0 anos de idade).	12 meses; <i>Treino aeróbio:</i> 2 sessões/semana; ≥30 min./sessão; 65–75% VO ₂ máx; caminhada/jogging. <i>Treino de força:</i> 2 sessões/semana; ≥30 min./sessão; 8 exercícios; 70–80% 1RM; 3 séries; 12 repetições.	IMC	↓ HbA1c (-0,6%) ↓ TAS (-4 mmHg)
(Loimaala et al., 2009)	GI: 24 homens com DM2 (53,6±6,2 anos de idade); GC: 24 homens com DM2 (54,0±5,0 anos de idade).	24 meses; <i>Treino aeróbio:</i> 2 sessões/semana; ≥30 min./sessão; 65–75% VO ₂ máx; actividades de caminhada ou jogging. <i>Treino de força:</i> 2 sessões/semana; ≥30 min./sessão; 60–80% 1-RM; 8 exercícios; 3–4 séries; 10–12 repetições.	Insulina TAS	↓ HbA1c (-0,6%)
(Maiorana, O'Driscoll, Goodman, Taylor, & Green, 2002)	GI: 24 homens e mulheres com DM2 (52±2 anos de idade);	8 semanas; 3 sessões/semana; 60 min./sessão; circuito (45 segundos por estação); supervisionado. <i>Treino aeróbio:</i> 70–85% FCmáx; actividades de caminhada. <i>Treino de força:</i> 55–65% 1-RM; 7 exercícios.	MC IMC CT C-LDL C-HDL TG TA média	↓ Rácio C/A (-1,3) ↓ Soma (-7,6 mm) Pregas ↓ % Gordura (-0,8%) ↓ HbA1c (-0,9%) ↓ Glicose (-2,2 mmol·L ⁻¹)
(Tessier et al., 2000)	GI: 19 homens com DM2 (69,3±4,2 anos de idade); GC: 20 homens com DM2 (69,5±5,1 anos de idade).	16 semanas; 3 sessões/semana; 60 min./sessão; supervisionado. <i>Treino aeróbio:</i> 30–79% FCmáx; actividades de caminhada. <i>Treino de força:</i> 2 séries; 20 repetições.	MC IMC HbA1c Glicose Insulina	— —

DM2 – diabetes *mellitus* do tipo 2; GI – grupo de intervenção; GC – grupo controlo; MC – massa corporal; IMC – índice de massa corporal; PC – perímetro da cintura; Rácio C/A – rácio cintura/anca; GJejum – glicemia de jejum; HbA1c – hemoglobina glicada A1c; CT – colesterol total; C-LDL – colesterol das lipoproteínas de baixa densidade; C-HDL – colesterol das lipoproteínas de alta densidade; TG – triglicéridos; TAS – tensão arterial sistólica; TAD – tensão arterial diastólica; TA média – tensão arterial média; VO₂máx – consumo máximo de oxigénio; FCmáx – frequência cardíaca máxima; RM – repetição máxima.

No trabalho de meta-análise de Boulé et al. (2001), abrangendo 14 estudos experimentais, foi identificado um efeito significativo do exercício na melhoria do controlo glicémico, mas não na redução da massa corporal. Desta forma, os autores sugerem que o treino físico diminui a resistência à insulina no fígado e no músculo esquelético, aumentando a capacidade de eliminação da glicose, através de uma série de mecanismos que não têm de estar necessariamente associados com alterações da massa corporal (MC). Contudo, estas evidências não retiram importância à intervenção com o objectivo da perda da massa gorda, uma vez que é relativamente consensual que um dos factores externos que mais contribui para a resistência periférica à insulina e para a DM2, assim como para o aumento do risco das complicações crónicas da diabetes, é o excesso de peso e a obesidade (Abrahamson & Dushay, 2005; Kahn & Flier, 2000; Kohrt et al., 1993). Efectivamente, nos doentes obesos com DM2 é frequente a prescrição clínica de programas para a redução do peso corporal que incluem a restrição calórica. No entanto, a estratégia da intervenção apenas ao nível da dieta, com o objectivo de reduzir o excesso de gordura corporal nos doentes com DM2, pode não ser a mais apropriada nos indivíduos de idade avançada, onde a prevalência da doença é consideravelmente maior (Estudo da prevalência da diabetes em Portugal, 2009). Com efeito, apesar da intervenção ao nível da dieta ser fundamental no controlo da DM2 e do risco das suas complicações crónicas, a principal preocupação na utilização da restrição calórica como método para obter perda de peso corporal em sujeitos mais velhos, consiste no facto de estes indivíduos estarem normalmente sujeitos a um processo de sarcopenia (Roubenoff, 2001), com especial relevância nos membros inferiores (Janssen, Heymsfield, Wang, & Ross, 2000). Desta forma, a restrição calórica pode agravar ainda mais o processo de sarcopenia normalmente presente nestes indivíduos, facto que poderá conduzir a uma maior redução do IMC, podendo transmitir uma ideia menos correcta que essa redução estará relacionada apenas com a perda de gordura corporal. O exercício físico regular pode assim ser um componente fundamental de um programa de intervenção ao nível dos estilos de vida nos doentes com DM2, ao contribuir para a redução da gordura corporal (Dunstan et al., 2002; Lazarevic et al., 2006) e para a manutenção ou até possível

aumento da quantidade de massa muscular (Castaneda et al., 2002; Eriksson et al., 1997). Neste sentido, e considerando que muitos indivíduos com DM2 também sofrem de algum grau de astenia muscular (Andersen, Nielsen, Mogensen, & Jakobsen, 2004; Sayer et al., 2005), de menor tolerância ao exercício (Fang, Sharman, Prins, & Marwick, 2005) e de comorbilidades ao nível cardiovascular (Spijkerman et al., 2003; Wackers et al., 2004), a introdução do treino de força em associação à exercitação aeróbia, para além de aumentar a capacidade de produção de força, permite aumentar a diversidade dos exercícios realizados e contribuir, possivelmente, para melhorar a aderência aos programas de intervenção.

As recomendações clínicas mais actuais de algumas organizações (American Diabetes Association, 2007; Canadian Diabetes Association, 2008), relativas à intervenção com programas de exercício físico em doentes com DM2, têm vindo a dar mais atenção à componente do treino de força, nomeadamente incorporando referências mais específicas relativamente às características deste tipo de abordagem. No entanto, ainda não existe um consenso generalizado sobre qual a estratégia de intervenção mais eficaz, nomeadamente no que se refere à intensidade, à duração e ao período do dia, para uma maximização dos benefícios para a saúde para diferentes subpopulações com DM2. De facto, vários estudos (DiPietro, Dziura, Yeckel, & Neufer, 2006; Kjaer et al., 1990; Larsen, Dela, Kjaer, & Galbo, 1997; Larsen, Dela, Madsbad, & Galbo, 1999) têm demonstrado resultados inconclusivos relativamente à intensidade ideal do exercício para se obter os melhores resultados ao nível do controlo glicémico e da resistência à insulina. Vários factores parecem estar na base destes resultados contraditórios, como a possível libertação de hormonas contra-reguladoras da insulina (Kjaer et al., 1990), e a realização das sessões de exercício no período pós-prandial (Larsen, Dela, Madsbad, & Galbo, 1999) ou posteriormente ao processo de digestão (Kjaer et al., 1990). Contudo, a proporção de energia despendida nas sessões de exercício parece representar um dos principais determinantes na melhoria da homeostasia da glicose (Larsen, Dela, Kjaer, & Galbo, 1997; Larsen, Dela, Madsbad, & Galbo, 1999) e, neste sentido, intensidades mais baixas de exercício devem ser compensadas com um aumento do tempo de exercitação.

O risco de condições crónicas parece diminuir à medida que aumenta o número de comportamentos de um estilo de vida saudável. Relativamente à diabetes, os doentes que adoptem 4 factores de um estilo de vida saudável, como I) nunca fumar, II) ter um IMC inferior a $30 \text{ Kg}\cdot\text{m}^{-2}$, III) realizar $3,5 \text{ h}\cdot\text{semana}^{-1}$ ou mais de actividade física e IV) ter princípios saudáveis de dieta, têm 78% (IC 95%: 72% – 83%) menos risco de desenvolverem doenças crónicas do que os indivíduos que não adoptem os mesmos factores, nomeadamente menos: 81% de enfarte do miocárdio (IC de 95%, entre 47% e 93%); 50% de acidentes vasculares cerebrais (IC de 95%, entre -18% e 79%); e 36% de cancro (IC 95%: 5% – 57%) (Ford et al., 2009). Por outro lado, estudos com uma larga amostragem de doentes com DM2, têm demonstrado que a actividade física regular (Gregg, Gerzoff, Caspersen, Williamson, & Narayan, 2003; Hu et al., 2005) e/ou uma condição cardiorrespiratória moderada a elevada (Church, LaMonte, Barlow, & Blair, 2005), estão associados a reduções da mortalidade cardiovascular e total de 30 a 70% num período de 15 a 20 anos.

3. Material e Métodos

O presente estudo motivou a implementação de um programa de exercício físico regular na cidade de Bragança, sob a designação “Mexa-se em Bragança – Programa de exercício físico regular para uma prevenção secundária da diabetes *mellitus* do tipo 2”, o qual resultou da parceria de várias entidades: Instituto Politécnico de Bragança (Escola Superior de Educação), Câmara Municipal de Bragança e Administração Regional de Saúde do Norte – Sub-Região de Saúde de Bragança (Centro de Saúde de Bragança [CSB]).

Para a realização deste estudo foram constituídos dois grupos: um grupo de referência (GR) e um grupo de intervenção (GI). O GR foi avaliado apenas num momento, com o intuito dos valores recolhidos servirem de referência para a população diabética do tipo 2 acompanhada pelo CSB. Os elementos que se mostraram interessados e disponíveis ingressaram no GI, participando no programa “Mexa-se em Bragança” envolvendo avaliações longitudinais com uma periodicidade de 4 meses, durante um período total de 32 meses. Não foi utilizado um grupo de controlo convencional, com avaliações longitudinais coincidentes com os momentos de avaliação do GI por razões éticas, uma vez que pretendia-se estudar o efeito de um programa de intervenção com exercício físico de longo termo. Assim, o GR consistiu numa amostra de 102 indivíduos portadores de DM2 (53 mulheres e 49 homens com uma média de idades de $65,1 \pm 8,7$ anos), correspondendo a 7,3% do total de pacientes com a doença acompanhados pelo CSB.

Os indivíduos do GR foram seleccionados, tendo em conta os seguintes critérios:

I. Critérios de inclusão:

- DM2 diagnosticada pelo médico de família e referenciados no Sistema Nacional de Saúde como portadores da doença;
- idade entre os 40 (inclusive) e os 79 anos (inclusive).

II. Critérios de exclusão:

- indivíduos incapazes de se deslocar autonomamente ao Centro de Saúde de Bragança para a realização das avaliações.

Todos os elementos participantes no GR deram o seu consentimento informado, assinando um documento contendo esclarecimentos sobre os fundamentos, objectivos e procedimentos a adoptar para o presente estudo, assim como dando permissão para a recolha e tratamento dos dados necessários às diferentes avaliações. Foi garantido a todos os participantes o anonimato e a confidencialidade dos dados recolhidos.

A selecção da amostra para a constituição do grupo de intervenção (GI), depois do interesse e da disponibilidade demonstrada pelos próprios, resultou do encaminhamento dos pacientes com DM2 para o programa “Mexa-se em Bragança” pelos médicos de família do Centro de Saúde de Bragança, nomeadamente aqueles que cumprissem os seguintes critérios:

I. Critérios de inclusão:

- DM2 diagnosticada há mais de um ano;
- idade entre os 40 (inclusive) e os 79 anos (inclusive);
- sem manifestação clínica de complicações crónicas da diabetes;
- sem terapêutica de insulina;
- com disponibilidade de participarem nas sessões diárias de exercício.

II. Critérios de exclusão:

- condições clínicas que pudessem impedir a realização dos exercícios propostos;
- condições clínicas em que os exercícios realizados pudessem agravar algum outro tipo de patologia presente, sendo nestes casos o exercício contra indicado;
- tendência para hiperglicemia grave $>13,9 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($>250 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$);
- propensão para episódios agudos de hipoglicemia;
- histórico clínico de complicações cardiovasculares.

Antes dos elementos do GI iniciarem o protocolo experimental, foram submetidos a uma sessão de esclarecimento onde foram informados sobre os objectivos, os fundamentos e os procedimentos do estudo, assim como

dos respectivos riscos decorrentes da realização dos exercícios e dos processos de avaliação. Posteriormente, foi solicitado a todos os que, de forma voluntária, manifestaram interesse em participar, que dessem o seu consentimento informado assinando um documento contendo os esclarecimentos anteriormente transmitidos oralmente, assim como dando permissão para a recolha e tratamento dos dados necessários às diferentes avaliações. Foi também requerido, que todos os elementos da amostra apresentassem uma declaração médica, atestando que não eram portadores de algum tipo de condição em que a prática de exercício físico fosse contraindicada. Foi igualmente garantido a todos os elementos do GI o anonimato e a confidencialidade dos dados recolhidos. O estudo encontra-se, ainda, de acordo com a Declaração de *Helsinki*, tendo sido aprovado pela Comissão de Ética da Administração Regional de Saúde do Norte, cuja cópia dos documentos constam no capítulo de apêndices.

Cumpridos os critérios acima definidos, foram seleccionados 25 sujeitos de ambos os sexos, de raça caucasiana e não participantes do GR, para ingressarem no programa experimental.

Após o recrutamento e selecção da amostra, foram ainda considerados critérios de exclusão do estudo: a) a ausência a mais de 20% do total das sessões do programa de treino, e/ou a mais de 15 sessões consecutivas; b) o despoletar de qualquer tipo de patologia que fosse impeditiva, ou prejudicial para o doente, da continuação da realização das sessões de exercício; c) a ausência a 2 ou mais momentos de avaliação consecutivos; e a alteração da medicação anti-diabética ou de prevenção cardiovascular durante o tempo de duração do estudo.

No decorrer do 1º ano do programa, dois dos elementos seleccionados (um do sexo masculino e outro do sexo feminino) deixaram de comparecer às sessões de exercício, tendo sido excluídos da amostra. Participaram assim nos 8 meses do primeiro ano de intervenção, 23 sujeitos de ambos os sexos (8 homens e 15 mulheres com uma média de idades de $63,7 \pm 6,9$ anos), 18 sujeitos durante os 8 meses do segundo ano (7 homens e 11 mulheres com uma média de idades de $64,6 \pm 7,3$ anos) e 20 durante os 8 meses do terceiro ano (7 homens e 13 mulheres com uma média de idades de $64,5 \pm 7,1$ anos). Todos os elementos presentes nos 2º e 3º anos do programa, participaram

também no primeiro. Assim, ao longo dos três anos de intervenção, ocorreram 5 *dropouts* do primeiro para o segundo ano, tendo dois desses elementos reentrado no terceiro ano do programa. Os motivos referidos pelos elementos da amostra para as desistências observadas do primeiro para o segundo ano de intervenção foram todos de âmbito pessoal, tendo dois alterado a residência para outra cidade, um deixou de comparecer para poder dar assistência à família, um por alteração do horário de trabalho passando a coincidir com as sessões de exercício e um outro por querer acompanhar a reconstrução de uma casa sua na aldeia.

A constituição final da amostra, por sexo e por grupo, nos 32 meses de intervenção são apresentados no Quadro 15.

Quadro 15 – Valores médios e respectivos desvios-padrão das características gerais da amostra para o grupo de referência (GR) e para o grupo de intervenção (GI), por sexo, durante os 32 meses do programa.

Grupo	Sexo	n	Idade (anos)	Estatura (m)
GR	F	53	65,7 ± 8,2	1,52 ± 0,06
(n=102)	M	49	64,5 ± 9,3	1,67 ± 0,06
GI Ano 1	F	15	63,3 ± 5,7	1,52 ± 0,07
(n=23)	M	8	62,1 ± 6,7	1,68 ± 0,04
GI Ano 2	F	11	64,6 ± 5,4	1,52 ± 0,06
(n=18)	M	7	62,0 ± 7,2	1,68 ± 0,05
GI Ano 3	F	13	64,3 ± 5,4	1,51 ± 0,07
(n=20)	M	7	62,0 ± 7,2	1,68 ± 0,05

Programa

O programa de exercício físico implementado, no qual participaram os elementos do GI, teve uma ocorrência de 5 sessões de exercício por semana (1 sessão em cada dia da semana de trabalho), durante 8 meses por ano (de Outubro a Maio do ano civil seguinte), com pausas de duas semanas no período do Natal e de uma semana na Páscoa.

As sessões ocorreram no Pavilhão Municipal de Bragança (à segunda-feira, terça-feira, quinta-feira e sexta-feira) e na Piscina Municipal de Bragança (quarta-feira). As sessões em meio aquático (em piscina com 1,30 metros de profundidade) tiveram uma duração de cerca de 50 minutos contendo três partes: (I) um período inicial de aquecimento (10 minutos) com exercícios de estiramento muscular e exercícios ligeiros de hidroginástica; (II)

um período fundamental (35 minutos) onde foram realizados exercícios variados de hidroginástica com intensidades mais elevadas, por vezes com recurso a equipamentos específicos; (III) uma parte final (10 minutos) de exercícios ventilatórios e de estiramento muscular de baixa intensidade, ou com recursos a pequenos jogos lúdicos. Todas as sessões foram ministradas por um monitor qualificado, que liderava a aula fora da piscina e supervisionava a execução correcta dos exercícios.

Cada sessão em meio terrestre teve igualmente uma duração de 55 minutos, repartida também em três partes fundamentais: (I) um período inicial de aquecimento (5 minutos) com exercícios de estiramento muscular, mobilização articular e de caminhada ligeira; (II) um período seguinte (35 minutos) com uma componente cardiorrespiratória mais intensa, correspondendo a um ciclo de caminhada a uma velocidade de $\pm 6 \text{ km}\cdot\text{h}^{-1}$; (III) uma componente final (15 minutos) de exercícios de resistência muscular, utilizando o peso do corpo ou equipamentos adaptados como resistência, e alguns exercícios de estiramento muscular. Durante as 4 primeiras sessões do programa foram testadas as velocidades de $5 \text{ km}\cdot\text{h}^{-1}$ (1º dia), $5,5 \text{ km}\cdot\text{h}^{-1}$ (2º dia), $6 \text{ km}\cdot\text{h}^{-1}$ (3º dia) e $6,5 \text{ km}\cdot\text{h}^{-1}$ (4º dia), com o intuito de verificar aquela mais elevada, que seria realizável pela totalidade dos sujeitos de forma segura e confortável durante 25 minutos. Para aferir a velocidade desejada foram colocadas marcações a cada 19 metros, formando um trajecto rectangular (38 m x 19 m), num pavilhão com 41 m de comprimento por 21 m de largura. Os elementos foram alinhados em fila, espaçados em 1,5 m entre eles. Um monitor, com formação específica na área do desporto, seguiu na frente ouvindo uma gravação digital com batidas ritmadas correspondentes a cada uma das velocidades, conforme a tabela seguinte:

Quadro 16 – Velocidades de caminhada e respectivos tempos de passagem aos 19 metros.

Velocidade ($\text{km}\cdot\text{h}^{-1}$)	Velocidade ($\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$)	Tempo aos 19 m (s)
5	1,39	14
5,5	1,53	12
6	1,67	11
6,5	1,81	10

O monitor ajustou a velocidade da caminhada de forma a que no momento de cada batida, estivesse a passar junto de uma das marcações colocadas no terreno (as tabelas correspondentes às velocidades testadas, com os tempos de passagem a cada 19 m foram remetidas para o capítulo de apêndices). Após o teste, foi considerada a velocidade de $6 \text{ km}\cdot\text{h}^{-1}$ como a intensidade de treino para cada sessão, mantendo-se durante toda a duração do programa. Por forma a verificar se a velocidade de $6 \text{ km}\cdot\text{h}^{-1}$ era mantida nas várias sessões do programa, esta foi testada com recurso ao mesmo procedimento atrás referido, uma vez por semana, durante as primeiras quatro semanas de cada um dos anos de intervenção e, posteriormente, uma vez de dois em dois meses.

Durante as três primeiras semanas, de cada um dos três anos de intervenção, foi aumentada a duração do tempo da caminhada de 25 minutos na primeira semana, 30 minutos na segunda e de 35 minutos na terceira semana e seguintes, de forma a haver uma progressão no volume de carga aeróbia.

Para controlar possíveis tendências para episódios agudos de hipo ou hiperglicemia durante e após as sessões de exercício, foram realizadas medições da glicemia periférica no início e no final de cada sessão, durante as duas primeiras semanas de cada ano de intervenção e, posteriormente, no início e no final de apenas uma das sessões por semana, utilizando o aparelho ACCUTREND® GCT-Roche e as respectivas fitas para a determinação da glicemia. Foi igualmente solicitado aos vários elementos participantes na amostra que efectuassem medições da glicemia posteriormente em casa, duas e quatro horas após cada sessão, nos mesmos dias das medições realizadas no programa, de forma a detectar possíveis tendências para episódios tardios de hipoglicemia.

Foi controlada a assiduidade ao programa de cada um dos elementos do GI e calculado o número médio de vezes por semana que os sujeitos compareceram às sessões de exercício, entre os vários momentos de avaliações. No início e durante todo o programa, foram dados estímulos aos elementos da amostra para manterem uma boa taxa de assiduidade, realçando os benefícios do exercício físico regular para um bom estado de saúde e para o bem-estar geral. Sempre que faltavam mais de dois dias

consecutivos, eram contactados via telefónica para averiguação dos motivos da ausência e estimulados a retomar o mais rapidamente possível as sessões de exercícios.

Avaliações

Os momentos de recolha de dados morfológicos, bioquímicos sanguíneos e da tensão arterial ocorreram de 4 em 4 meses, nomeadamente na primeira semana dos meses de Outubro, Fevereiro e Junho, em cada um dos três anos, estão representados na Figura 4.

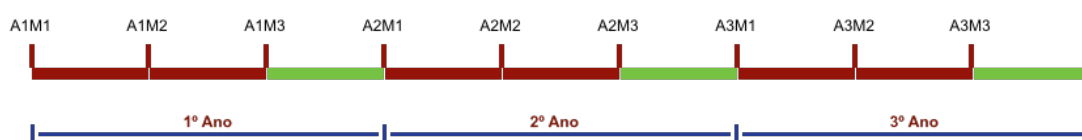


Figura 4 - Momentos de recolha de dados relativos às variáveis somáticas, do controlo glicémico e dos factores de risco modificáveis das doenças cardiovasculares.

Legenda:

— Período com sessões de exercício

— Período sem sessões de exercício

A1M1 – Ano 1; Momento 1 (Outubro) – [0 meses]

A1M2 – Ano 1; Momento 2 (Fevereiro) – [4 meses]

A1M3 – Ano 1; Momento 3 (Junho) – [8 meses]

A2M1 – Ano 2; Momento 1 (Outubro) – [12 meses]

A2M2 – Ano 2; Momento 2 (Fevereiro) – [16 meses]

A2M3 – Ano 2; Momento 3 (Junho) – [20 meses]

A3M1 – Ano 3; Momento 1 (Outubro) – [24 meses]

A3M2 – Ano 3; Momento 2 (Fevereiro) – [28 meses]

A3M3 – Ano 3; Momento 3 (Junho) – [32 meses]

Foram realizadas as seguintes medições morfológicas nos elementos pertencentes ao GR e ao GI: MC; estatura; perímetro da cintura (PC); perímetro da anca (PA); e pregas cutâneas (subescapular, tricipital, supra-iliaca, crural e geminal). A MC foi avaliada com recurso a uma balança electrónica para adultos da SECA, modelo 708 (*Germany*). A estatura foi determinada através de um estadiómetro SECA modelo 242 (*Germany*). Para a medição do PC foi utilizada uma fita métrica convencional no ponto médio entre a crista ilíaca e o rebordo inferior da 12^a costela, na fase expiratória da ventilação. Na medição do PA foi utilizada a mesma fita métrica convencional na zona mais proeminente da região glútea. As medições das pregas cutâneas foram realizadas de acordo com a metodologia proposta no manual

do *International standards for anthropometric assessment (ISAK, Potchefstroom, South Africa)* (Marfell-Jones, Olds, Stewart, & Carter, 2006).

Todas estas medidas foram determinadas pelo mesmo avaliador, com os indivíduos da amostra em roupa interior, sem camisola, adoptando uma postura bípede, ortostática, com os membros superiores estendidos ao longo do corpo e com o olhar fixo no infinito.

A tensão arterial foi determinada no GR e no GI, com recurso a um esfigmomanómetro digital OMRON 705IT (*Omron Corporation, Kyoto, Japan*). Foram realizadas duas medições no braço direito após os sujeitos terem estado sentados durante 5 minutos.

Todas as avaliação morfológicas e dos valores da tensão arterial foram realizadas duas vezes e considerado o valor médio. Sempre que foi detectada uma variação superior a 10% entre as duas medições, foi realizada uma terceira medição que fez média com o valor mais aproximado das duas medições anteriores.

Foi determinado o erro técnico de medida relativo às várias medições morfológicas e da tensão arterial realizadas, cujos valores constam no Quadro 17.

Quadro 17 – Erro técnico de medida das várias medições morfológicas e da tensão arterial realizadas no GR e valores médios do erro técnico de medida das mesmas medições realizadas nos 9 momentos de avaliações no GI.

Parâmetro	GR	GI
Massa corporal (Kg)	0,073	0,042
Estatuta (m)	0,002	0,001
Perímetro da cintura (m)	0,008	0,009
Perímetro da anca (m)	0,007	0,005
Tensão arterial sistólica (mmHg)	5,134	3,590
Tensão arterial diastólica (mmHg)	2,722	2,308
Prega subescapular (mm)	0,550	0,431
Prega tricipital (mm)	0,420	0,403
Prega supra-iliaca (mm)	0,528	0,455
Prega crural (mm)	0,397	0,352
Prega geminal (mm)	0,398	0,396

O GI realizou todas as colheitas no mesmo laboratório de análises, e os pacientes do GR fizeram os referidos exames nos laboratórios onde normalmente faziam as suas análises de rotina.

As colheitas sanguíneas, para a determinação dos parâmetros sanguíneos (CT, C-LDL, C-HDL, TG, insulina, HbA1c e glicose), foram realizadas nos pacientes do GR e do GI em jejum, através de punção venosa num dos braços, após desinfecção da região antecubital anterior com álcool a 95%. Foram utilizados cerca de 10 ml de sangue venoso de uma veia antecubital utilizando seringas Discardit II com agulhas Terumo.

A HbA1c foi determinada por cromatografia líquida de alta pressão (HPLC) através de um analisador HA-8140 (HI-Auto A1c) da *Menarini*.

A insulina foi analisada por quimioluminescência através de um analisador ADVIA Centaur da *Bayer*.

Para determinar a glicose sérica foi utilizado o teste colorimétrico enzimático com glucose-oxidase e peroxidase, com recurso a um auto-analisador Hitachi 917 da *Roche Diagnostics*.

O CT foi determinado recorrendo ao teste colorimétrico enzimático utilizando colesterol esterase e colesterol oxidase, através de um auto-analisador Hitachi 917 da *Roche Diagnostics*.

O C-HDL foi analisado através de um teste colorimétrico enzimático homogénio, com recurso a um auto-analisador Hitachi 917 da *Roche Diagnostics*.

O C-LDL foi calculado utilizando a fórmula de *Friedewald* (Warnick, Knopp, Fitzpatrick, & Branson, 1990): Colesterol total – colesterol HDL – Triglicéridos / 5.

A resistência à acção da insulina foi calculada através do modelo de avaliação homeostase (*Homeostasis Assessment Model-insulin resistance index* – HOMA-IR) (Matthews et al., 1985).

Para estimar os índices de actividade física diária do GR, foi aplicada a versão curta do questionário internacional de actividade física (*International Physical Activity Questionnaire* – IPAQ) por um dos avaliadores, em modo de entrevista cara-a-cara, o qual explicou aos entrevistados os vários conceitos de intensidade de actividade física constantes no questionário. Não houve limite de tempo para o preenchimento do questionário.

Foi utilizado o sistema de avaliação sistemática do risco coronário (*Systematic Coronary Risk Evaluation* – SCORE) (Conroy et al., 2003) para estimar o risco absoluto a 10 anos, da probabilidade de desenvolvimento de

um evento cardiovascular fatal, em vez do *Framingham Study* (Wilson et al., 1998), pelas seguintes razões: o índice SCORE baseou-se em dados de estudos de 12 países europeus; utiliza uma amostra substancialmente superior; é mais recente; e foi desenvolvido com o objectivo de consistir num sistema para estimar o risco cardiovascular individual na prática clínica na Europa.

Análise estatística

Foi realizada a análise exploratória dos dados para testar a normalidade das distribuições, através do teste de *Kolmogorov-Smirnov*, e a existência de possíveis *outliers*. As variáveis não normais foram sujeitas a transformação logarítmica.

Foi realizada uma ANOVA factorial a dois factores (grupo x sexo), tendo sido observado não haver um efeito significativo dessa interacção.

Como as medidas repetidas estão aninhadas nos sujeitos, o conjunto dos dados longitudinais foi tratado como hierárquico, tendo sido testado um modelo linear hierárquico para analisar o efeito do programa na mudança dos vários parâmetros recolhidos no GI ao longo do tempo, tendo sido incluído no modelo o efeito da assiduidade. O modelo foi testado utilizando o software estatístico HML5 (Raudenbush, Bryk, Cheong, & Congdon, 2001).

Numa outra fase foram calculados os quartis de distribuição nos indivíduos do GR nos vários parâmetros analisados (IMC, PC, PA, rácio cintura/anca, soma das pregas, TAS, TAD, HbA1c, glicose, insulina, HOMA-IR, CT, C-LDL, C-HDL, TG) para servirem de referência à mudança do GI.

À excepção da modelação hierárquica, todos os cálculos estatísticos foram realizados através do software SPSS 16.0.

4. Resultados

No Quadro 18, são apresentados os valores médios e respectivos desvios-padrão dos resultados obtidos da aplicação da versão curta do IPAQ ao GR, em ambos os sexos.

Quadro 18 – Valores médios e respectivos desvios-padrão dos diferentes níveis de actividade física (AF) resultantes da aplicação da versão curta do questionário internacional de actividade física (IPAQ) ao GR.

Nível de intensidade de AF (MET·min·semana ⁻¹)	Feminino (n=53)	Masculino (n=49)
AF vigorosa	1264,2 ± 3464,9	2404,9 ± 5242,6
AF moderada	2394,0 ± 3111,1	2128,2 ± 3642,8
Marcha *	869,8 ± 916,0	1504,9 ± 1691,1
Sentar (min·semana ⁻¹)	206,9 ± 118,0	249,8 ± 116,3
AF total	4527,9 ± 5342,5	6037,9 ± 7034,3

* Diferenças significativas entre os sexos ($p < 0,05$).

Foram observadas diferenças significativas entre os sexos ao nível da marcha ($p < 0,05$) onde, em termos médios, os homens referiram andarem mais a pé. Contudo, os dados obtidos evidenciam uma grande heterogeneidade dos índices de actividade física nesta população, facto que pode ser constatado pelo elevado desvio-padrão da generalidade dos itens.

No Quadro 19, são apresentados os valores médios e respectivos desvios-padrão da assiduidade (número médio de vezes por semana que os sujeitos participaram nas sessões de exercício) por parte dos elementos do GI, entre os momentos A1M1 e A1M2, A1M2 e A1M3, A2M1 e A2M2, A2M2 e A2M3, A3M1 e A3M2, A3M2 e A3M3. Entre os momentos A1M3 e A2M1, A2M3 e A3M1 não são apresentados valores médios da assiduidade, por corresponderem aos momentos de interrupção das sessões de exercício físico.

Quadro 19 – Valores médios e respectivos desvios-padrão da assiduidade (número médio de vezes por semana que os sujeitos participaram nas sessões de exercício) dos elementos do GI.

	Momentos de Avaliação					
	A1M1 - A1M2	A1M2 - A1M3	A2M1 - A2M2	A2M2 - A2M3	A3M1 - A3M2	A3M2 - A3M3
Assiduidade	3,46 ± 0,60	3,60 ± 0,48	3,62 ± 0,61	3,40 ± 0,56	3,85 ± 0,52	3,72 ± 0,46

Parâmetros somáticos

No Quadro 20, são apresentados os valores médios e respectivos desvios-padrão das variáveis somáticas estatura, massa corporal, IMC, perímetro da cintura, rácio cintura/anca e soma das pregas cutâneas, por sexo, do GR e no momento inicial do GI.

Quadro 20 – Valores médios e respectivos desvios-padrão das características somáticas do GR e do GI no momento inicial.

Parâmetro	Sexo	GR	GI
			(momento Inicial)
Estatura (cm) *	F	151,8 ± 5,6	151,8 ± 7,2
	M	167,1 ± 5,6	167,9 ± 4,4
Massa corporal (kg) *	F	74,7 ± 15,0	76,3 ± 18,2
	M	85,6 ± 12,2	86,5 ± 7,2
Índice de massa corporal (kg·m ⁻²)	F	32,3 ± 5,7	32,8 ± 5,8
	M	30,6 ± 4,2	30,7 ± 2,2
Perímetro da cintura (cm)	F	105,1 ± 12,6	106,2 ± 13,6
	M	105,4 ± 9,5	106,6 ± 5,3
Rácio cintura/anca	F	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1
	M	1,0 ± 0,0	1,0 ± 0,0
Soma Pregas (mm) *	F	111,0 ± 27,3	113,1 ± 25,8
	M	76,8 ± 23,3	77,1 ± 12,1

* Diferenças significativas entre os sexos ($p < 0,05$).

Foram identificadas diferenças significativas entre os sexos, no conjunto dos dois grupos, nos parâmetros estatura ($p < 0,05$), massa corporal ($p < 0,05$), e soma das pregas cutâneas ($p < 0,05$). Os elementos do sexo masculino revelaram-se, em termos médios, significativamente mais altos e mais pesados do que os elementos do sexo feminino, mas com um menor valor da soma das 5 pregas cutâneas avaliadas.

Não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos, para as diferentes variáveis somáticas analisadas.

Os valores médios e respectivos desvios-padrão das características somáticas do GI, ao longo dos 32 meses do programa de intervenção, são apresentados no Quadro 21. São igualmente referidas as mudanças percentuais médias ($\Delta\%$) entre os momentos inicial e final (32 meses), para as diferentes variáveis somáticas estudadas.

Quadro 21 – Valores médios e respectivos desvios-padrão dos parâmetros somáticos do GI, nos 9 momentos de avaliação e variação percentual entre os momentos inicial e final ($\Delta\%$).

Parâmetro	Inicial	4 meses	8 meses	12 meses	16 meses	20 meses	24 meses	28 meses	32 meses	$\Delta\%$
IMC ($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	32,09 $\pm 4,87$	31,94 $\pm 4,79$	31,64 $\pm 4,72$	31,23 $\pm 3,65$	31,00 $\pm 3,62$	30,80 $\pm 3,58$	30,63 $\pm 3,52$	30,42 $\pm 3,49$	30,22 $\pm 3,53$	-3,35 $\pm 1,40$
PC (cm)	106,31 $\pm 11,23$	105,36 $\pm 10,74$	104,21 $\pm 10,40$	102,96 $\pm 8,60$	102,05 $\pm 8,43$	101,31 $\pm 8,25$	101,66 $\pm 8,50$	100,96 $\pm 8,26$	100,42 $\pm 8,24$	-3,92 $\pm 1,46$
Rácio Cintura/anca	0,98 $\pm 0,06$	0,98 $\pm 0,06$	0,98 $\pm 0,06$	0,96 $\pm 0,06$	0,96 $\pm 0,06$	0,96 $\pm 0,05$	0,96 $\pm 0,05$	0,96 $\pm 0,05$	0,96 $\pm 0,05$	-1,26 $\pm 1,10$
Soma Pregas (mm)	100,58 $\pm 27,93$		99,16 $\pm 26,97$	95,74 $\pm 23,93$		94,19 $\pm 23,60$	95,24 $\pm 23,33$		93,90 $\pm 23,07$	-3,43 $\pm 1,15$

IMC – Índice de massa corporal; PC – Perímetro da cintura.

Não são referidas no Quadro 21 possíveis mudanças significativas ao longo do tempo nos vários parâmetros do GI, uma vez que essa análise foi realizada através da Modelação Linear Hierárquica, cujos resultados constam na Quadro 22. É possível, no entanto, verificar que houve uma tendência decrescente dos vários parâmetros antropométricos analisados, com magnitudes de variação entre os -1,3% (rácio cintura/anca) e os -3,9% (PC).

De seguida, são apresentadas as linhas de tendência individuais do GI, para cada um dos parâmetros somáticos avaliados, e as posições relativas de cada uma dessas linhas de tendência em relação aos canais formados pelos quartis de distribuição dos respectivos parâmetros do GR.

A Figura 5, apresenta a evolução das linhas de tendência individuais do IMC do GI, ao longo dos 9 momentos de avaliações, e respectivas posições relativas nos canais formados pelos quartis de distribuição do mesmo parâmetro do GR. Verifica-se uma tendência generalizada e sustentada da redução deste parâmetro, com 6 elementos do GI com um valor acima do percentil 75 ($\geq 33,7 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$) do GR no momento inicial e, após 32 meses, 2 desses elementos reduziram o seu IMC para um valor abaixo desse valor de corte, passando a constar no canal formado entre os percentis 50 e 75 ($\geq 30,3$ e $< 33,7 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$). Por outro lado, no momento inicial apenas 3 elementos tinham um valor de IMC abaixo do percentil 25 ($< 28,0 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$) do GR, e no momento final foram 5 os elementos com um valor abaixo do percentil referido.

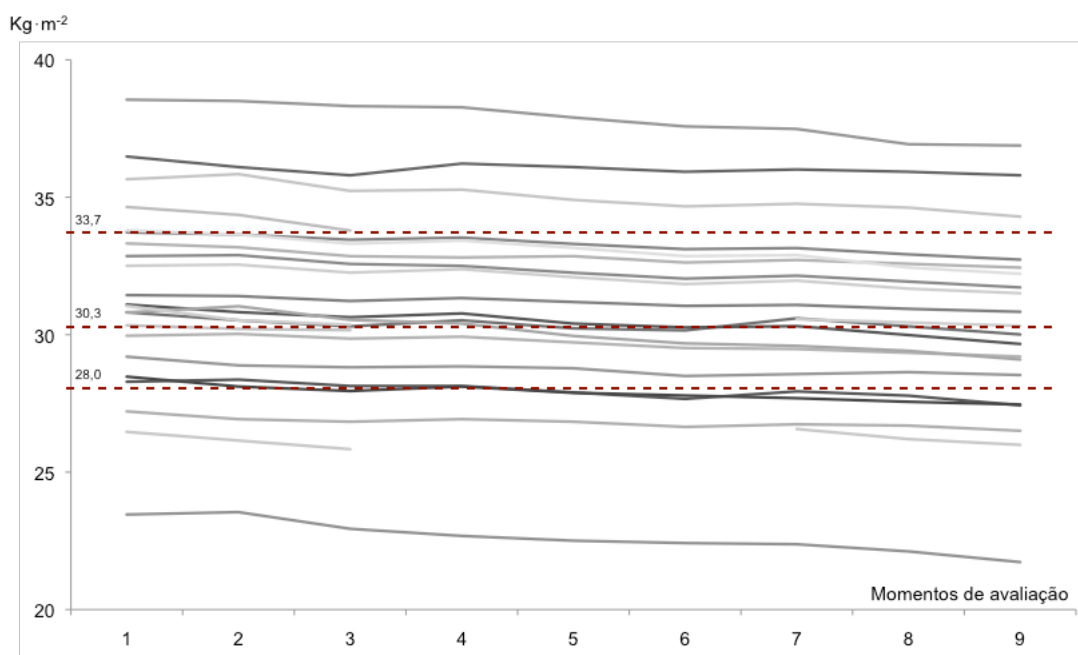


Figura 5 – Evolução das linhas de tendência individuais do índice de massa corporal do GI, nos 9 momentos de avaliações, e respectivas posições relativas nos canais formados pelos quartis de distribuição do mesmo parâmetro do GR.

Na Figura 6, encontra-se a evolução das linhas de tendência individuais do PC do GI, ao longo dos 9 momentos de avaliações, e respectivas posições relativas nos canais formados pelos quartis de distribuição do mesmo parâmetro do GR. É possível observar também uma tendência generalizada de redução ao longo do tempo, com 7 elementos do GI a encontrarem-se acima do percentil 75 ($\geq 109,9$ cm) do GR no momento inicial e, após os 32 meses do programa, 2 desses elementos reduziram o seu PC para um valor abaixo desse valor de corte, passando a constar no canal formado entre os percentis 50 e 75 ($\geq 103,8$ e $< 109,9$ cm). Por outro lado, no momento inicial apenas 3 elementos do GI se encontravam abaixo do percentil 25 ($< 98,5$ cm) do GR, e no momento final foram 9 os elementos que se encontram abaixo desse percentil.

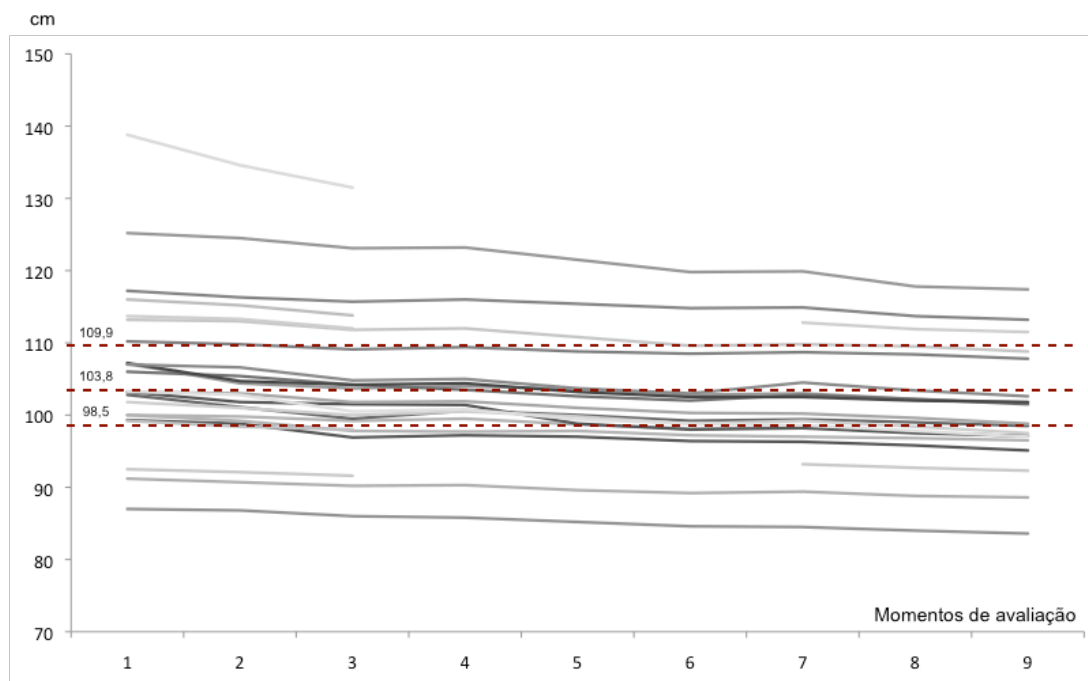


Figura 6 – Evolução das linhas de tendência individuais do perímetro da cintura do GI, nos 9 momentos de avaliações, e respectivas posições relativas nos canais formados pelos quartis de distribuição do mesmo parâmetro do GR.

Na Figura 7, encontra-se a evolução das linhas de tendência individuais do rácio cintura/anca do GI, ao longo dos 9 momentos de avaliações, e respectivas posições relativas nos canais formados pelos quartis de distribuição do mesmo parâmetro do GR.

No momento inicial, 6 elementos do GI encontravam-se acima do percentil 75 ($\geq 1,01$) do GR, dos quais 3 reduziram o rácio cintura/anca para um valor abaixo desse valor de corte, passando a constar no corredor formado entre os percentis 50 e 75 ($\geq 0,98$ e $< 1,01$). No corredor abaixo do percentil 25 ($< 0,93$) manteve-se o mesmo número de elementos (4) do GI durante os 9 momentos de avaliações.

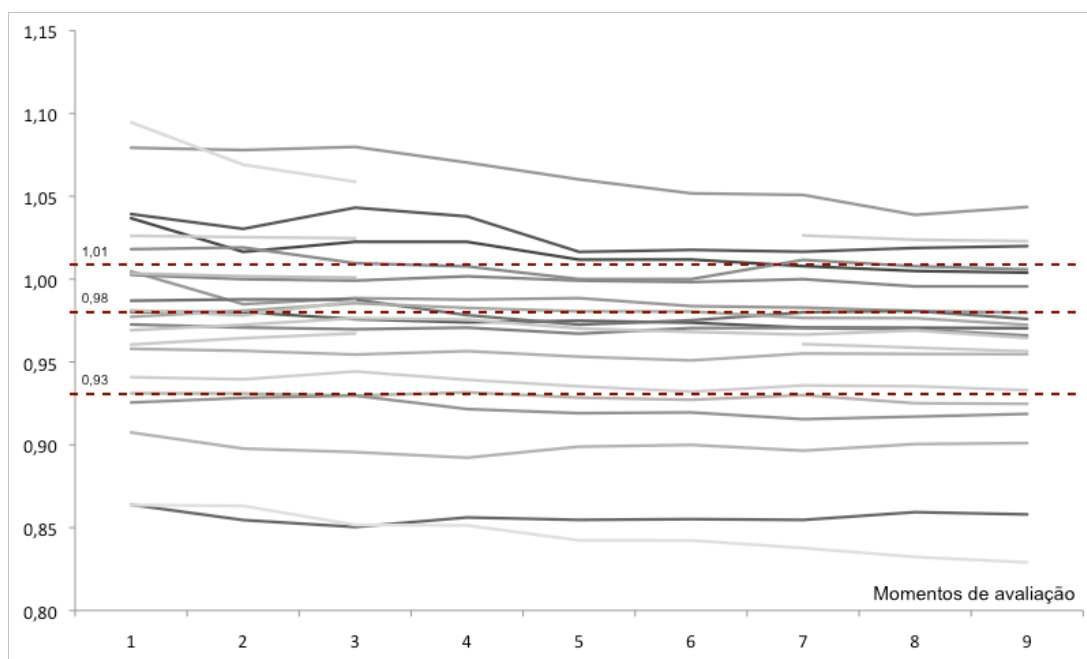


Figura 7 – Evolução das linhas de tendência individuais do rácio cintura/anca do GI, nos 9 momentos de avaliações, e respectivas posições relativas nos canais formados pelos quartis de distribuição do mesmo parâmetro do GR.

Neste parâmetro, dos 8 elementos do GI que se encontravam acima do percentil 75 ($\geq 114,4$ mm) do GR no momento inicial, apenas 3 reduziram a gordura subcutânea avaliada pela soma das 5 pregas para um valor abaixo do valor de corte referido, passando a constar no canal formado entre os percentis 50 e 75 ($\geq 92,9$ e $< 114,4$ mm). Os restantes elementos mantiveram-se no mesmo canal durante o período total do programa.

Na Figura 8, é apresentada a evolução das linhas de tendência individuais da soma das pregas cutâneas, ao longo dos 9 momentos de avaliações, e respectivas posições relativas nos canais formados pelos quartis de distribuição do mesmo parâmetro do GR.

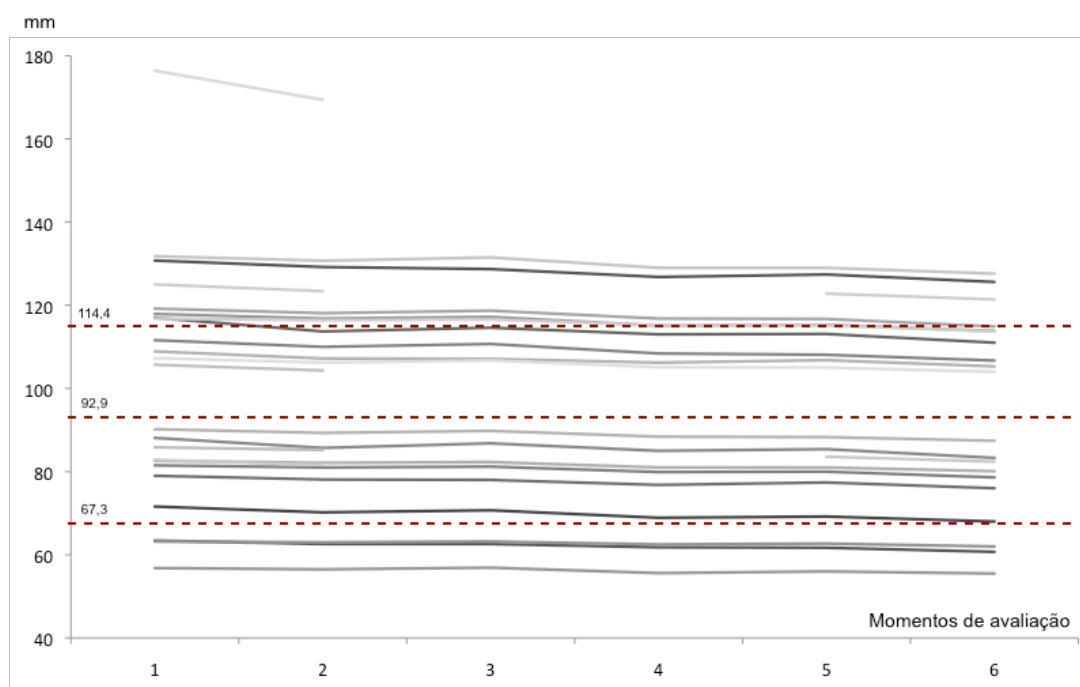


Figura 8 – Evolução das linhas de tendência individuais da soma das pregas cutâneas do GI, nos 9 momentos de avaliações, e respectivas posições relativas nos canais formados pelos quartis de distribuição do mesmo parâmetro do GR.

A Figura 9 apresenta a variação percentual média, ao longo dos 32 meses, dos parâmetros IMC, PC e rácio cintura/anca no GI. Estes 3 parâmetros apresentam um comportamento relativamente semelhante da variação percentual média, nomeadamente decréscimos entre os momentos 1 – 3, 4 – 6 e 7 – 9, que constituem os períodos em que foram implementadas as sessões de exercício físico. Os períodos de estabilização ou ligeiro aumento da variação percentual destas variáveis (entre os momentos 3 – 4 e 6 – 7), coincidem com os períodos de interrupção do programa de exercício. O mesmo comportamento foi evidenciado pelo parâmetro relativo à soma das pregas cutâneas, cuja evolução percentual média consta na Figura 10.

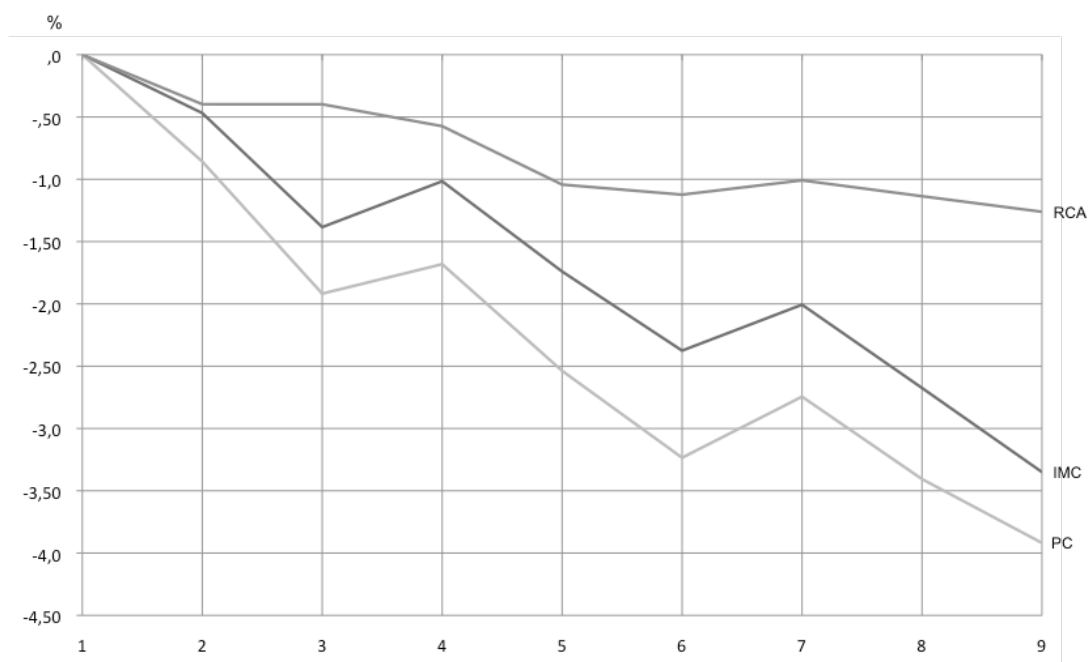


Figura 9 – Variação percentual média do índice de massa corporal (IMC), do perímetro da cintura (PC) e da razão cintura/anca (RCA) no GI, nos 9 momentos de avaliações do programa.

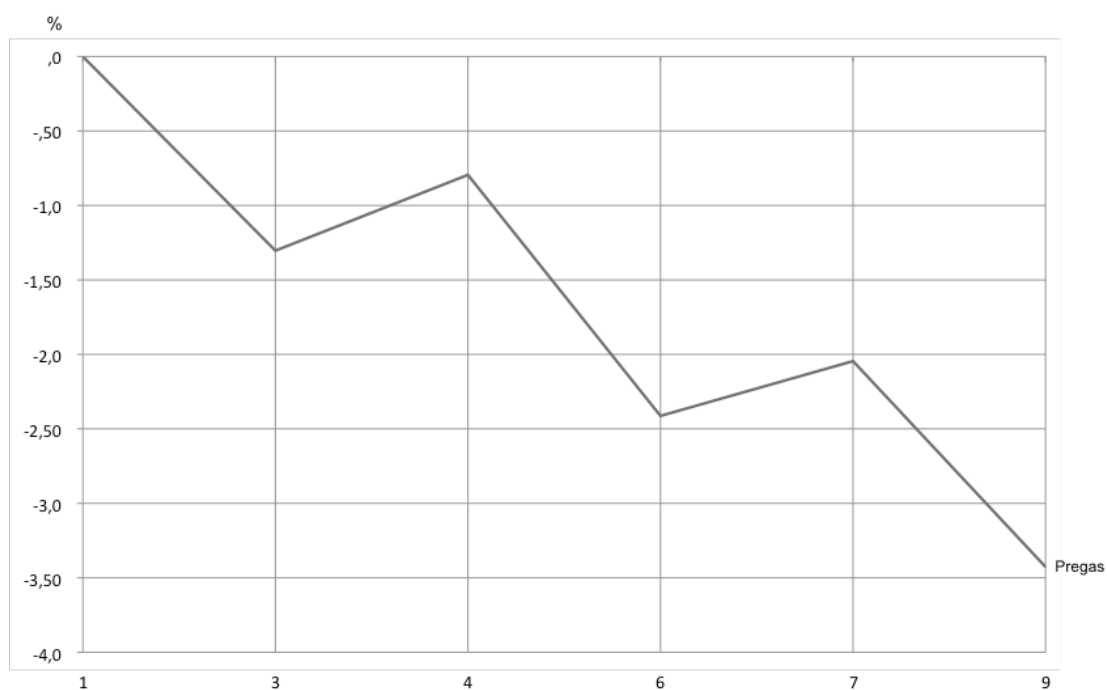


Figura 10 – Variação percentual média da soma das pregas cutâneas (Pregas) no GI, nos momentos pré-programa (1), após 8 meses (3), após 12 meses (4), após 20 meses (6), após 24 meses (7) e após 32 meses (9) de avaliações do programa.

No Quadro 22, é apresentado o modelo final da Modelação Linear Hierárquica do GI ao longo dos 9 momentos de avaliações. Esta análise identificou mudanças significativas ao longo do programa de intervenção, sendo que entre cada momento de avaliação (cada 4 meses), o valor médio do IMC decresceu $0,09 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$. Por outro lado, o modelo também identificou um efeito significativo da assiduidade às sessões do programa na evolução do IMC ao longo do tempo, sendo que por cada unidade de frequência semanal [média semanal de frequência (total de aulas/número semanas)], este parâmetro decresceu $0,11 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$.

No PC, o modelo identificou também um efeito significativo do factor tempo e da frequência semanal. Com efeito, entre cada momento de avaliação, o valor médio do PC decresceu 0,40 cm, e por cada unidade da frequência semanal houve uma redução de 0,33 cm.

O parâmetro rácio cintura/anca foi também identificado pelo modelo como tendo um efeito estatisticamente significativo da sua variação ao longo dos 9 momentos de avaliações. No entanto, não foi observado um efeito estatisticamente significativo do rácio cintura/anca em função da frequência semanal às sessões do programa (assiduidade), pelo que não foi considerada no modelo final.

Foi ainda identificado pelo modelo, um efeito significativo do tempo e da frequência semanal na evolução da soma das pregas cutâneas. Assim, entre cada momento de avaliações, o valor médio da soma das pregas decresceu 0,18 mm e, por cada unidade da frequência semanal, ocorreu uma redução de 0,85 mm.

Quadro 22 – Especificação do modelo final da Modelação Linear Hierárquica do GI nas variáveis somáticas, com apresentação dos valores estimados, os respectivos erros-padrão (EP) e intervalo de confiança.

Parâmetros	Valor estimado (EP)	Intervalo de confiança a 95%
IMC (Kg·m⁻²) Efeito fixo		
Ordenada na origem	31,343 (0,777)	29,820 — 32,865
Tempo	-0,092 (0,018)	-0,127 — -0,057
Frequência semanal	-0,112 (0,035)	-0,179 — -0,044
PC (cm) Efeito fixo		
Ordenada na origem	103,540 (1,856)	99,902 — 107,179
Tempo	-0,403 (0,061)	-0,522 — -0,283
Frequência semanal	-0,328 (0,093)	-0,509 — -0,146
Rácio Cintura/Anca Efeito fixo		
Ordenada na origem	0,967 (0,012)	0,944 — 0,991
Tempo	-0,002 (0,000)	-0,002 — -0,001
Soma das Pregas (mm) Efeito fixo		
Ordenada na origem	98,215 (5,072)	88,273 — 108,157
Tempo	-0,179 (0,082)	-0,339 — -0,019
Frequência semanal	-0,854 (0,272)	-1,387 — -0,322

IMC – Índice de massa corporal; PC – Perímetro da cintura.

Controlo glicémico

No Quadro 23, são apresentados os valores médios e respectivos desvios-padrão das variáveis relacionadas com o status glicémico, por sexo, no GR e no momento inicial no GI. Não foram observadas diferenças significativas entre os sexos e entre os grupos.

Quadro 23 – Valores médios e respectivos desvios-padrão do status glicémico do GR e do GI no momento inicial.

Parâmetro	Sexo	GR	GI
			(momento Inicial)
Glicose (mmol·L ⁻¹)	F	8,34 ± 2,95	9,52 ± 2,46
	M	8,87 ± 3,22	8,95 ± 2,99
HbA1c (%)	F	7,37 ± 1,67	8,31 ± 1,90
	M	7,47 ± 1,77	6,98 ± 2,14
Insulina (UI·dL ⁻¹)	F	98,01 ± 72,75	74,86 ± 25,59
	M	69,65 ± 56,95	64,33 ± 20,31
HOMA-IR	F	5,15 ± 3,66	4,54 ± 1,73
	M	3,96 ± 3,07	3,57 ± 1,38

HbA1c – Hemoglobina glicada A1c; HOMA-IR – Homeostasis Assessment Model - Insulin Resistance.

Os valores médios e respectivos desvios-padrão das variáveis relacionadas com o status glicémico do GI ao longo do programa, são apresentadas no Quadro 24, assim como a variação percentual média ($\Delta\%$) entre os momentos inicial e final.

Quadro 24 – Valores médios e respectivos desvios-padrão do status glicêmico do GI, nos 9 momentos de avaliações e variação percentual entre os momentos inicial e final ($\Delta\%$).

Parâmetro	Inicial	4 meses	8 meses	12 meses	16 meses	20 meses	24 meses	28 meses	32 meses	$\Delta\%$
Glicose (mmol·L ⁻¹)	9,32 ± 2,60	8,02 ± 1,83	7,22 ± 1,90	8,80 ± 2,47	8,13 ± 1,94	8,31 ± 2,55	8,32 ± 2,22	7,71 ± 1,72	7,18 ± 1,99	-22,98
HbA1c (%)	7,84 ± 2,05	7,50 ± 1,76	7,27 ± 1,69	7,53 ± 1,51	7,21 ± 1,21	7,31 ± 1,60	7,46 ± 1,57	7,13 ± 1,36	6,86 ± 1,30	-11,62
Insulina (UI·dL ⁻¹)	71,20 ± 23,96	69,21 ± 25,70	63,59 ± 18,40	70,92 ± 28,55	58,72 ± 27,54	62,20 ± 24,60	67,96 ± 26,46	58,41 ± 22,48	57,89 ± 21,23	-17,41
HOMA-IR	4,20 ± 1,65	3,51 ± 1,39	2,87 ± 0,91	3,92 ± 1,46	2,96 ± 1,22	3,32 ± 1,51	3,54 ± 1,23	2,78 ± 0,84	2,61 ± 0,90	-35,67

HbA1c – Hemoglobina glicada A1c; HOMA-IR – *Homeostasis Assessment Model - Insulin Resistance*.

Durante os 32 meses de duração do programa, ocorreu uma redução dos níveis da glicose sanguínea, com uma diminuição de 23,0% da glicose de jejum e de 11,6% da HbA1c. Também os níveis de resistência periférica à acção da insulina, determinada pelo índice HOMA-IR, sofreu uma redução superior a 35%.

A Figura 11 apresenta a evolução das linhas de tendência individuais da glicose de jejum do GI, ao longo dos 9 momentos de avaliações, e respectivas posições relativas nos canais formados pelos quartis de distribuição do mesmo parâmetro do GR.

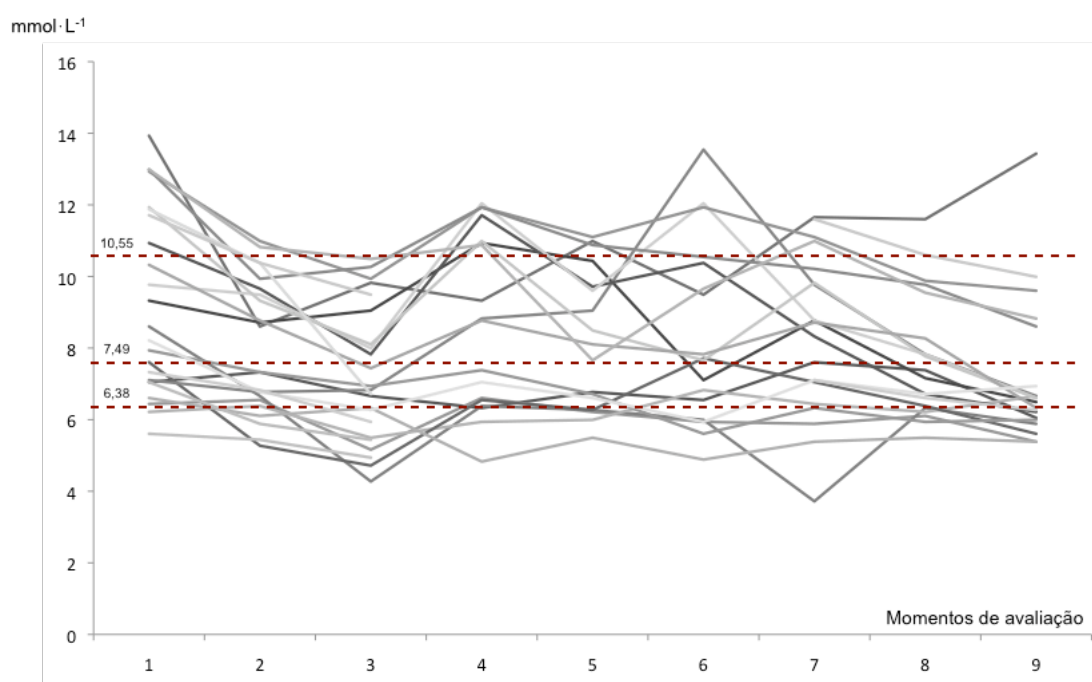


Figura 11 – Evolução das linhas de tendência individuais da glicose de jejum do GI, nos 9 momentos de avaliações, e respectivas posições relativas nos canais formados pelos quartis de distribuição do mesmo parâmetro do GR.

No momento inicial, 8 elementos do GI tinham uma glicose de jejum acima do percentil 75 ($\geq 10,55 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) do GR, dos quais apenas 1 permaneceu acima daquele valor de corte no final dos 32 meses.

No canal abaixo do percentil 25 ($< 6,38 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) do GR, encontravam-se 2 elementos do GI no momento inicial. Após 32 meses, 9 dos elementos do GI tinham um valor de glicose inferior ao valor de corte definido para esse percentil.

A Figura 12, apresenta a evolução das linhas de tendência individuais da HbA1c do GI, ao longo dos 9 momentos de avaliações, e respectivas posições relativas nos canais formados pelos quartis de distribuição do mesmo parâmetro do GR.

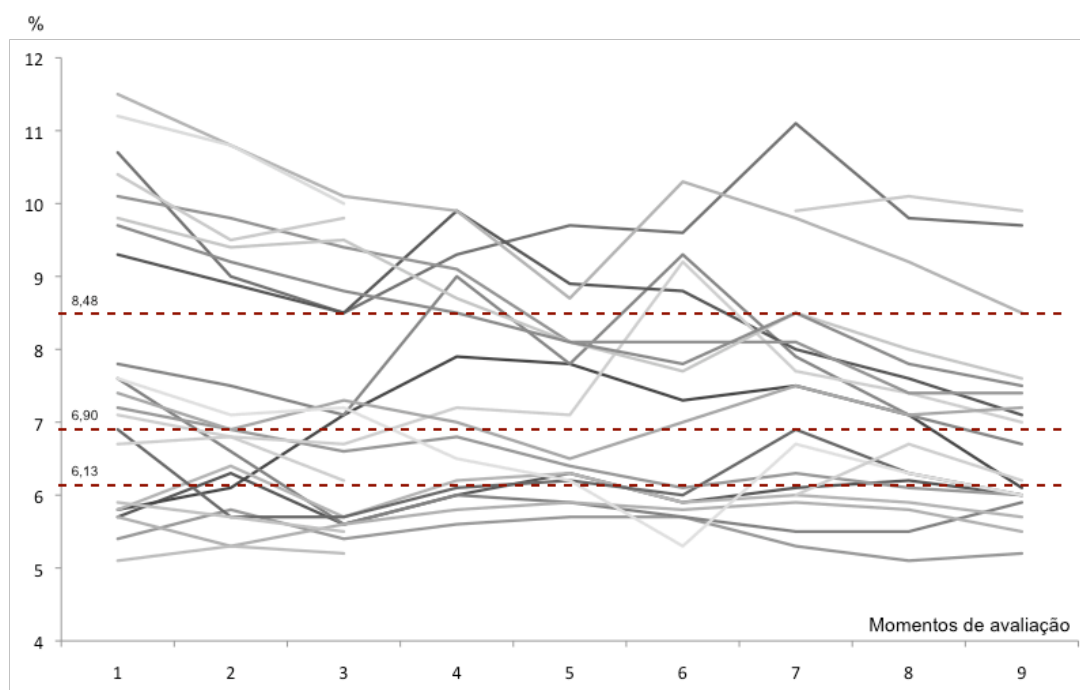


Figura 12 – Evolução das linhas de tendência individuais da hemoglobina glicada A1c do GI, nos 9 momentos de avaliações, e respectivas posições relativas nos canais formados pelos quartis de distribuição do mesmo parâmetro do GR.

Neste parâmetro, dos 8 elementos do GI que se encontravam acima do percentil 75 ($\geq 8,48\%$) do GR no momento inicial, 5 reduziram a sua HbA1c para um valor abaixo do valor de corte referido, passando a constar no canal formado entre os percentis 50 e 75 ($\geq 6,90$ e $< 8,48\%$).

No canal abaixo do percentil 25 (<6,13%) do GR, encontravam-se 7 elementos do GI no momento inicial. Após 32 meses, 9 dos elementos do GI tinham um valor de HbA1c inferior ao valor de corte definido para esse percentil.

As linhas de tendência individuais dos níveis séricos de insulina do GI, ao longo dos 9 momentos de avaliações, e respectivas posições relativas nos canais formados pelos quartis de distribuição do mesmo parâmetro do GR, estão representadas na Figura 13.

No momento inicial, apenas 2 elementos do GI se encontravam acima do percentil 75 ($\geq 100,70 \text{ UI}\cdot\text{dL}^{-1}$) dos níveis de insulina do GR, sendo que um deles permaneceu até ao final do programa sempre acima do valor de corte.

No canal abaixo do percentil 25 (<39,59 $\text{UI}\cdot\text{dL}^{-1}$), estavam presentes 2 elementos do GI no momento inicial, aumentando para 3 no final do programa. O canal entre os percentis 25 e 50 ($\geq 39,59$ e <53,48 $\text{UI}\cdot\text{dL}^{-1}$), foi o que mais aumentou o número de elementos presentes do GI entre os momentos inicial e final, tendo passado de 2 para 7.

A maioria dos elementos do GI (17 elementos) tinham valores de insulina no momento inicial correspondentes ao canal formado pelos percentis 50 – 75 ($\geq 53,48$ e <100,70 $\text{UI}\cdot\text{dL}^{-1}$). Após 32 meses, apenas 9 elementos permaneceram nesse mesmo canal.

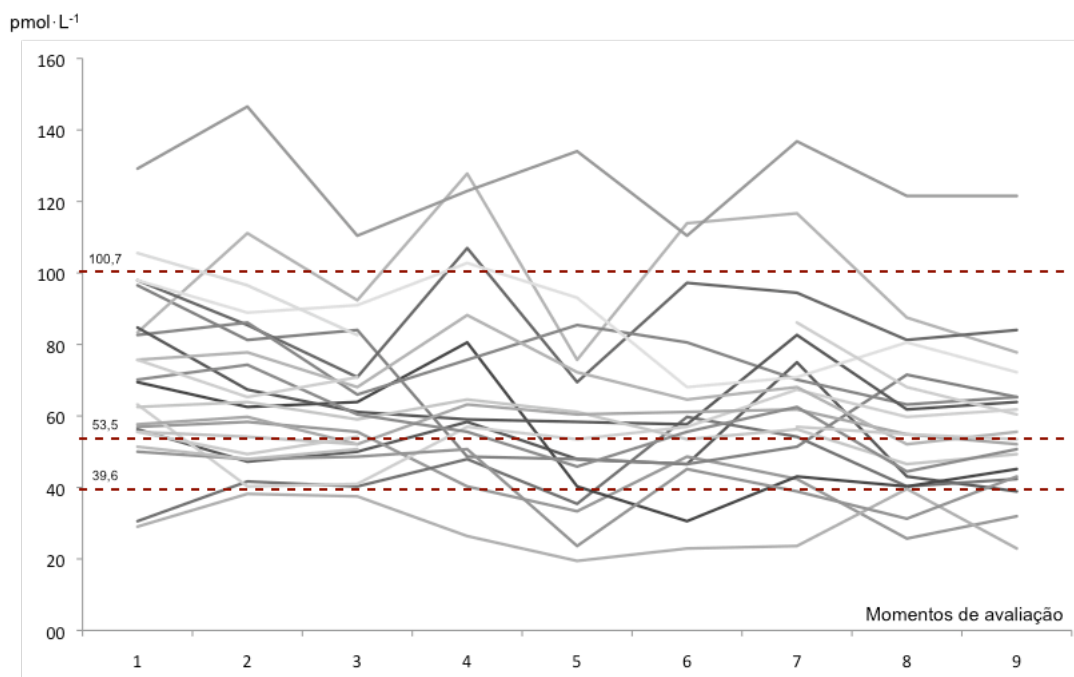


Figura 13 – Evolução das linhas de tendência individuais da insulina do GI, nos 9 momentos de avaliações, e respectivas posições relativas nos canais formados pelos quartis de distribuição do mesmo parâmetro do GR.

Na Figura 14, são apresentadas as linhas de tendência individuais do índice HOMA-IR do GI, ao longo dos 9 momentos de avaliações, e respectivas posições relativas nos canais formados pelos quartis de distribuição do mesmo parâmetro do GR.

No momento inicial, 3 elementos do GI encontravam-se acima do percentil 75 ($\geq 6,04$) do índice HOMA-IR relativo ao GR, tendo todos estes sujeitos evoluído para um valor inferior ao valor de corte referido. No final do programa, nenhum dos elementos do GI se encontrava acima do percentil 75 neste parâmetro. No canal abaixo do percentil 25 ($< 1,92$), encontrava-se apenas 1 elemento do GI no momento inicial, tendo o número de sujeitos aumentado para 4 no final do programa. O canal entre os percentis 25 e 50 ($\geq 1,92$ e $< 3,26$), foi novamente o que mais aumentou o número de elementos presentes do GI entre os momentos inicial e final, tendo passado de 5 para 12 elementos.

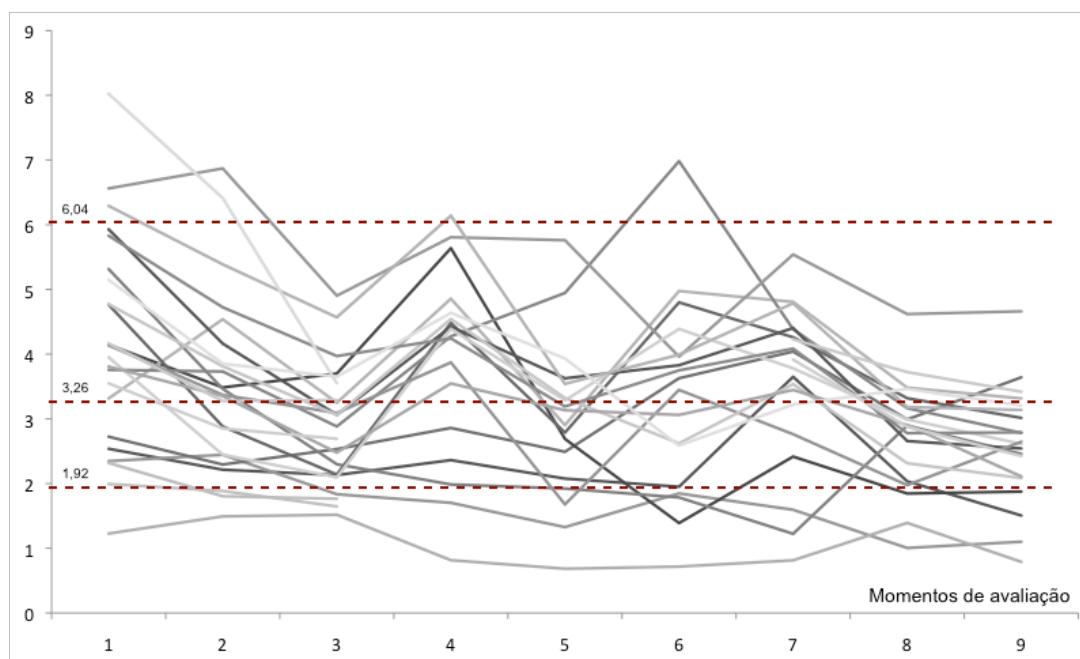


Figura 14 – Evolução das linhas de tendência individuais do índice Homeostasis Assessment Model – Insulin Resistance (HOMA-IR) do GI, nos 9 momentos de avaliações, e respectivas posições relativas nos canais formados pelos quartis de distribuição do mesmo parâmetro do GR.

A Figura 15 apresenta a variação percentual média, ao longo dos 32 meses, dos parâmetros HbA1c, insulina, glicose de jejum e do índice HOMA-IR no GI. Verifica-se uma diminuição percentual média das várias variáveis relacionadas com o status glicémico nos primeiros 8 meses de intervenção (entre os momentos 1 – 3), com reduções bastante expressivas do HOMA-IR (-26,8%) e da glicose (-21,2%). A HbA1c também decresceu em termos médios durante esse período (-6,3%), assim como a insulina (-7,6%). Entre os momentos de avaliações 3 e 4 (dos 8 aos 12 meses), ocorreu um aumento generalizado das quatro variáveis referidas, facto que coincide com o momento de interrupção do programa de exercícios (4 meses). Com o retomar das sessões de exercícios (4 – 6), observa-se novamente um decréscimo percentual médio nas várias variáveis (entre 4 – 5) para depois voltar a subir (entre 5 – 6). À excepção da glicose, todas os outros parâmetros evidenciam um comportamento ascendente no segundo tempo de interrupção das sessões de exercício (entre os meses 20 e 24). Entre os momentos de avaliação 7 – 9, ocorre uma nova redução percentual média das 4 variáveis analisadas, variando entre os -7,4% de diminuição HbA1c e os -20,9% do HOMA-IR.

Um facto interessante a destacar, é o comportamento semelhante da variação percentual média destas variáveis ao longo do período de intervenção, com oscilações descendentes e ascendentes genericamente temporalmente coincidentes.

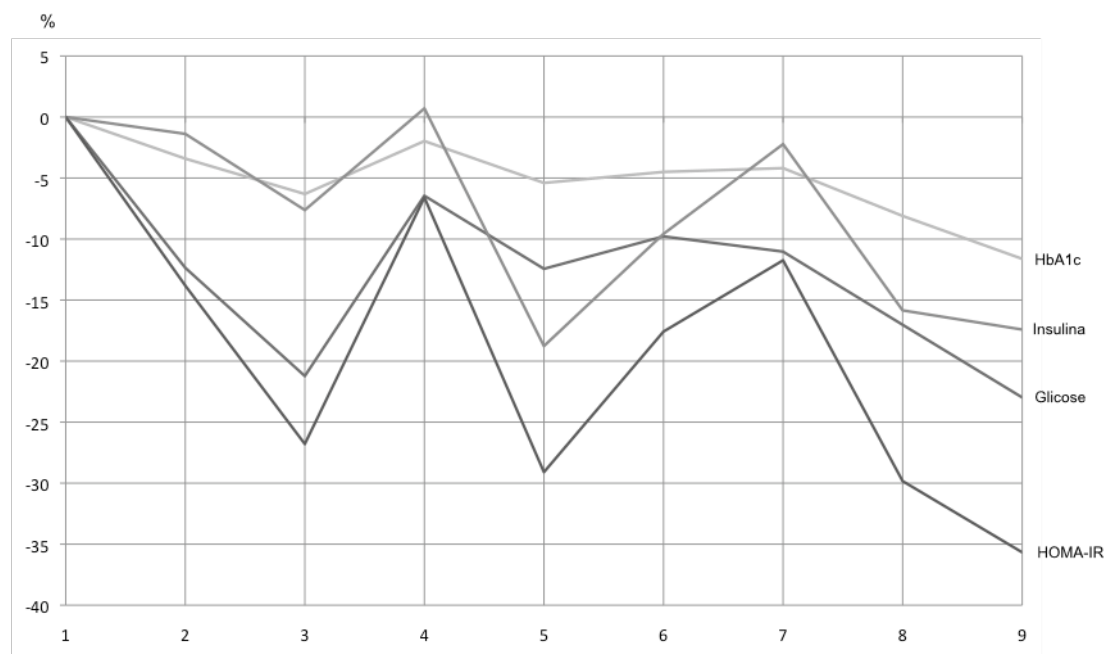


Figura 15 – Variação percentual média da hemoglobina glicada A1c (HbA1c), da insulina, da glicose e do *Homeostasis Assessment Model – Insulin Resistance* (HOMA-IR) no GI, nos vários momentos de avaliações ao longo do programa de intervenção.

No Quadro 25, é apresentado o modelo final da Modelação Linear Hierárquica do GI ao longo dos 9 momentos de avaliações, das variáveis relacionadas com o status glicémico. Esta análise identificou mudanças significativas ao longo dos 32 meses do programa (tempo), nomeadamente nos parâmetros HbA1c, glicose de jejum e HOMA-IR. Assim, por cada período de 4 meses, ocorreu um decréscimo médio de 0,073% da HbA1c, de 0,119 mmol·L⁻¹ da glicose de jejum e de 0,080 do índice HOMA-IR.

Por outro lado, o modelo também identificou um efeito significativo da frequência semanal às sessões do programa sobre a evolução da HbA1c, da glicose de jejum, da insulina e do HOMA-IR. Por cada unidade da frequência semanal, ocorreu um decréscimo de 0,101% na HbA1c, de 0,300 mmol·L⁻¹ na glicose, de 2,621 pmol·L⁻¹ na insulina e de 0,241 no índice HOMA-IR.

Foi retirado do modelo final o efeito do tempo no parâmetro insulina, por não ter sido observado uma variação significativa da média desta variável em

função daquele factor, isto é, o programa não teve efeitos significativos na mudança observada nesta variável.

Quadro 25 – Especificação dos parâmetros do status glicémico no modelo final da Modelação Linear Hierárquica no GI, com apresentação dos valores estimados com os respectivos erros-padrão (*EP*) e intervalo de confiança.

Parâmetro	Valor estimado (EP)	Intervalo de confiança a 95%
HbA1c (%) Efeito fixo		
Ordenada na origem	7,565 (0,319)	6,940 — 8,189
Tempo	-0,073 (0,029)	-0,130 — -0,016
Frequência semanal	-0,101 (0,019)	-0,137 — -0,064
Glicose (mmol·L⁻¹) Efeito fixo		
Ordenada na origem	8,721 (0,449)	7,842 — 9,601
Tempo	-0,119 (0,037)	-0,193 — -0,046
Frequência semanal	-0,300 (0,059)	-0,417 — -0,184
Insulina (pmol·L⁻¹) Efeito fixo		
Ordenada na origem	70,373 (4,900)	60,768 — 79,977
Frequência semanal	-2,621 (0,351)	-3,309 — -1,934
HOMA-IR Efeito fixo		
Ordenada na origem	3,841 (0,254)	3,344 — 4,338
Tempo	-0,080 (0,031)	-0,142 — -0,019
Frequência semanal	-0,241 (0,035)	-0,310 — -0,171

HbA1c – Hemoglobina glicada A1c; HOMA-IR – *Homeostasis Assessment Model - Insulin Resistance*.

Factores de risco modificáveis das doenças cardiovasculares

No Quadro 26, são apresentados os valores médios e respectivos desvios-padrão dos factores de risco modificáveis das DCV, por sexo, no GR e no momento inicial no GI.

Foram observadas diferenças significativas entre os sexos nos parâmetros C-HDL e índice SCORE. Os elementos do sexo feminino evidenciaram níveis de C-HDL significativamente superiores aos elementos do sexo masculino, assim como um índice SCORE inferior.

Quadro 26 – Valores médios e respectivos desvios-padrão dos factores de risco modificáveis das doenças cardiovasculares do GR e do GI no momento inicial.

Parâmetro	Sexo	GR	GI
			(momento Inicial)
TAS (mmHg)	F	150,00 ± 21,28	159,40 ± 15,62
	M	151,65 ± 21,16	149,38 ± 11,19
TAD (mmHg)	F	82,76 ± 9,80	81,53 ± 4,63
	M	80,20 ± 10,97	77,13 ± 10,27
CT (mmol·L-1)	F	5,17 ± 1,18	5,53 ± 0,68
	M	4,91 ± 1,13	4,88 ± 1,09
C-LDL (mmol·L-1)	F	3,09 ± 1,00	3,44 ± 0,80
	M	2,81 ± 1,08	3,14 ± 0,97
C-HDL (mmol·L-1) *	F	1,31 ± 0,38	1,22 ± 0,25
	M	1,17 ± 0,26	1,04 ± 0,15
TG (mmol·L-1)	F	1,69 ± 1,06	1,89 ± 0,56
	M	1,95 ± 1,52	1,52 ± 0,69
SCORE (%) *	F	4,20 ± 2,35	4,80 ± 2,70
	M	9,41 ± 6,67	7,75 ± 2,19

TAS – Tensão arterial sistólica; TAD – Tensão arterial diastólica; CT – Colesterol total; C-LDL – Colesterol das lipoproteínas de baixa densidade; C-HDL – Colesterol das lipoproteínas de alta densidade; TG – Triglicéridos; SCORE – *Systematic Coronary Risk Evaluation*.

* Diferenças significativas entre os sexos ($p < 0,05$).

No Quadro 27, são apresentados os valores médios e respectivos desvios-padrão das variáveis relacionadas com os factores de risco modificáveis das DCV do GI, ao longo dos 32 meses do programa de intervenção. Está também representada a variação percentual média ($\Delta\%$) entre os momentos inicial e final.

Durante todo o decorrer do programa de intervenção ocorreram variações dos valores médios das variáveis analisadas, com uma tendência genérica descendente, com excepção da C-HDL. Assim, após os 32 meses de duração do programa ocorreu uma redução de 8,7% da TAS, de 6,3% da TAD, de 11,9% do CT, de 17,7% do C-LDL, de 9,9% dos TG e de 31,4% do índice SCORE. Por outro lado, e durante o mesmo período, o C-HDL aumentou 13,8%.

Quadro 27 – Valores médios e respectivos desvios-padrão dos factores de risco modificáveis das doenças cardiovasculares do GI, nos 9 momentos de avaliações e variação percentual entre os momentos inicial e final ($\Delta\%$).

Parâmetro	Inicial	4 meses	8 meses	12 meses	16 meses	20 meses	24 meses	28 meses	32 meses	$\Delta\%$
TAS (mmHg)	155,91 ± 14,80	149,74 ± 12,15	145,30 ± 12,96	150,61 ± 11,51	145,28 ± 12,05	146,06 ± 10,03	145,50 ± 9,81	143,10 ± 11,42	142,15 ± 9,89	-8,67
TAD (mmHg)	80,00 ± 7,20	78,65 ± 6,95	75,52 ± 7,58	76,83 ± 6,48	74,22 ± 7,69	73,00 ± 7,00	75,20 ± 6,20	73,20 ± 7,43	73,55 ± 5,37	-6,27
CT (mmol·L ⁻¹)	5,30 ± 0,88	4,81 ± 0,72	4,77 ± 0,83	4,89 ± 0,90	4,99 ± 1,03	4,66 ± 1,08	4,98 ± 0,81	4,71 ± 0,66	4,59 ± 0,57	-11,86
C-LDL (mmol·L ⁻¹)	3,34 ± 0,85	2,90 ± 0,62	2,88 ± 0,78	3,06 ± 0,89	3,10 ± 0,90	2,82 ± 1,04	3,04 ± 0,77	2,79 ± 0,64	2,63 ± 0,54	-17,69
C-HDL (mmol·L ⁻¹)	1,16 ± 0,23	1,21 ± 0,23	1,23 ± 0,20	1,18 ± 0,25	1,20 ± 0,20	1,20 ± 0,34	1,20 ± 0,20	1,25 ± 0,25	1,29 ± 0,19	13,80
TG (mmol·L ⁻¹)	1,76 ± 0,62	1,52 ± 0,56	1,44 ± 0,50	1,40 ± 0,65	1,51 ± 0,66	1,39 ± 0,68	1,63 ± 0,50	1,46 ± 0,42	1,47 ± 0,56	-9,90
SCORE (%)	5,83 ± 2,87	4,74 ± 2,51	4,30 ± 2,58	5,22 ± 2,24	4,72 ± 1,96	4,56 ± 1,89	4,45 ± 1,96	4,10 ± 1,92	4,10 ± 2,15	-31,44

TAS – Tensão arterial sistólica; TAD – Tensão arterial diastólica; CT – Colesterol total; C-LDL – Colesterol das lipoproteínas de baixa densidade; C-HDL – Colesterol das lipoproteínas de alta densidade; TG – Triglicérides; SCORE – *Systematic Coronary Risk Evaluation*.

Na Figura 16 são apresentadas as linhas de tendência individuais da TAS relativas aos elementos do GI, ao longo dos 9 momentos de avaliações, e respectivas posições relativas nos canais formados pelos quartis de distribuição do mesmo parâmetro do GR.

No primeiro momento de avaliação, 5 elementos do GI tinham valores da TAS acima do valor de corte do percentil 75 ($\geq 163,6$ mmHg) do GR. Após os 32 meses de intervenção, todos evoluíram para valores inferiores, sendo que nenhum sujeito do GI permaneceu ou evoluiu para o corredor acima do percentil 75 para este parâmetro.

Dos elementos do GI que se encontravam no momento inicial no canal formado pelos percentis 50 e 75 ($\geq 152,0$ e $< 163,6$ mmHg) todos, à excepção de 1, diminuíram a sua TAS para valores abaixo daquele definido para o percentil 50.

No canal abaixo do percentil 25 ($< 135,5$ mmHg) estavam presentes 2 elementos no primeiro momento de avaliação, passando a constar 6 elementos no último momento.

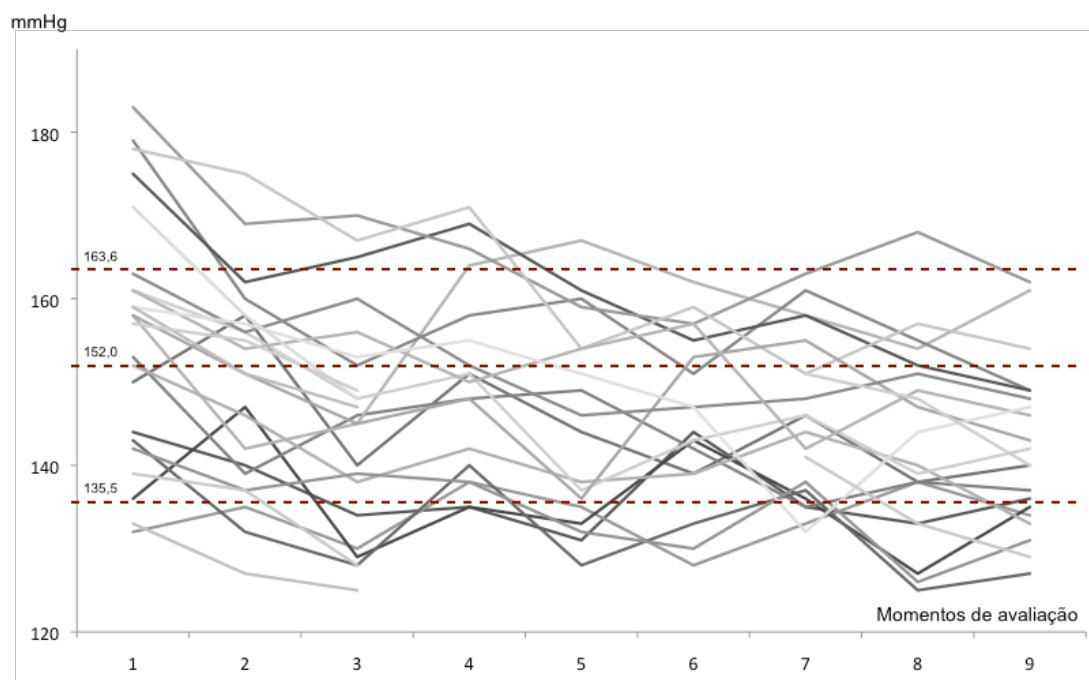


Figura 16 – Evolução das linhas de tendência individuais da tensão arterial sistólica do GI, nos 9 momentos de avaliações, e respectivas posições relativas nos canais formados pelos quartis de distribuição do mesmo parâmetro do GR.

As linhas de tendência individuais da TAD do GI, nos 9 momentos de avaliações, assim como as respectivas posições relativas nos canais formados pelos quartis de distribuição do mesmo parâmetro do GR, estão representadas na Figura 17.

No momento pré-programa, 2 dos elementos do GI tinham valores de TAD acima do percentil 75 ($\geq 89,6$ mmHg) do GR e, após 32 meses, nenhum elemento constou no canal acima deste percentil.

Dos 9 elementos que estavam inicialmente (momento 1) no canal definido entre os percentis 50 e 75 ($\geq 81,8$ e $< 89,6$ mmHg) do GR, apenas 1 permaneceu nesse mesmo canal na última avaliação.

No canal abaixo do percentil 25 ($< 73,4$ mmHg) estavam presentes 3 elementos no primeiro momento de avaliação, tendo o número de sujeitos aumentado para 11 no momento final.

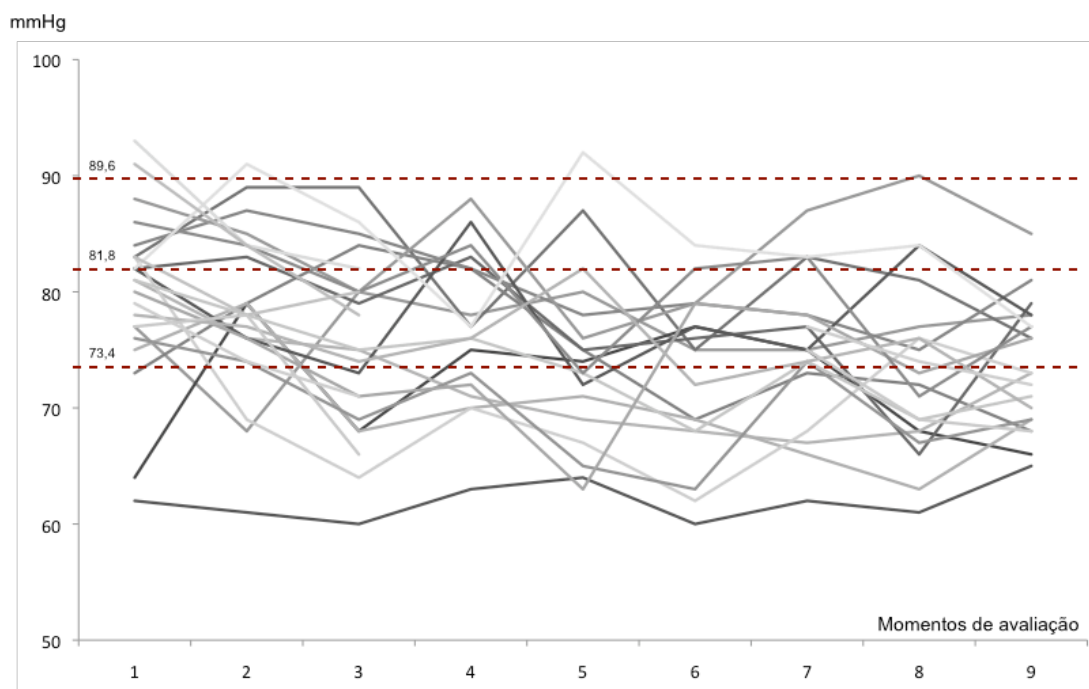


Figura 17 – Evolução das linhas de tendência individuais da tensão arterial diastólica do GI, nos 9 momentos de avaliações, e respectivas posições relativas nos canais formados pelos quartis de distribuição do mesmo parâmetro do GR.

A Figura 18 apresenta a evolução das linhas de tendência individuais do CT do GI, ao longo dos 9 momentos de avaliações, e respectivas posições relativas nos canais formados pelos quartis de distribuição do mesmo parâmetro do GR.

No momento inicial, 8 dos elementos do GI apresentaram valores de CT superiores ao percentil 75 ($\geq 5,71 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) do GR. No momento final, apenas 1 permaneceu acima do percentil referido.

No canal entre os percentis 50 e 75 ($\geq 4,90$ e $< 5,71 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) do GR, constavam igualmente 8 elementos no momento 1, passando para 5 no momento 9.

No final do programa, o maior número de elementos do GI (9 sujeitos) encontrava-se no canal entre os percentis 25 e 50 ($\geq 4,18$ e $< 4,90 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$).

Abaixo do percentil 25 ($< 4,18 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$), constavam 2 elementos no primeiro momento de avaliação, passando a 5 elementos no final do programa.

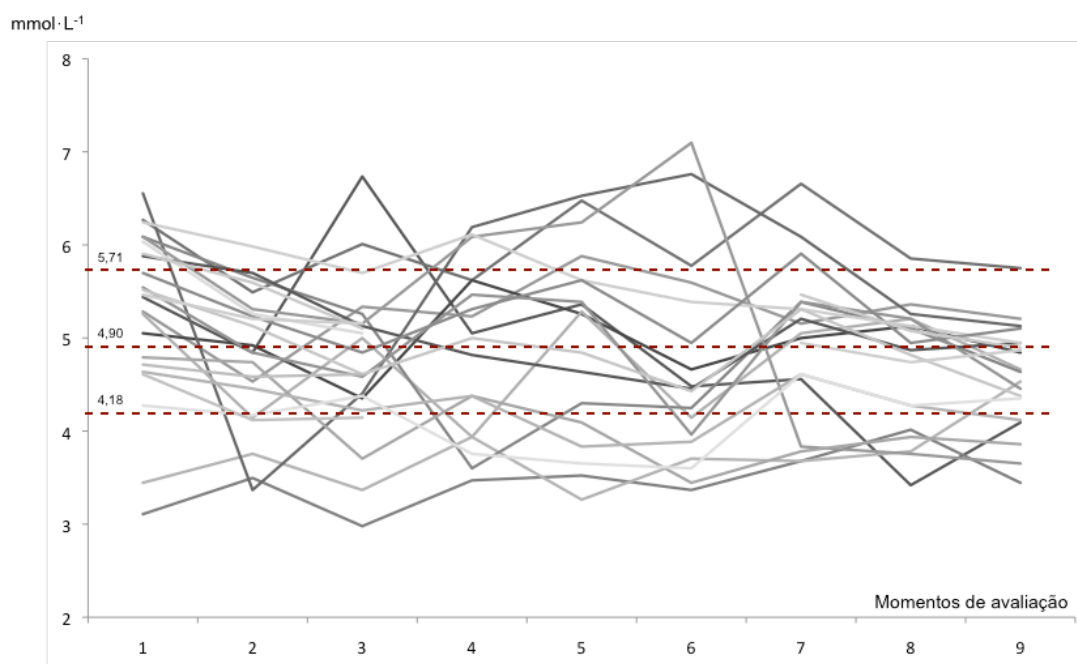


Figura 18 – Evolução das linhas de tendência individuais do colesterol total do GI, nos 9 momentos de avaliações, e respectivas posições relativas nos canais formados pelos quartis de distribuição do mesmo parâmetro do GR.

Na Figura 19, estão representadas as linhas de tendência individuais das C-LDL do GI, nos 9 momentos de avaliações, assim como as respectivas posições relativas nos canais formados pelos quartis de distribuição do mesmo factor do GR.

O número de sujeitos do GI com valores de C-LDL acima do percentil 75 ($\geq 3,67 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) do GR no momento inicial era de 7, tendo todos estes sujeitos evoluído para um valor inferior ao valor de corte referido.

Entre os percentis 50 e 75 ($\geq 2,87$ e $< 3,67 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) do GR, constavam igualmente 9 elementos no momento 1, tendo passado para 8 no final do programa.

No canal formado pelos percentis 25 – 50 ($\geq 2,17$ e $< 2,87 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) constavam 5 elementos do GI no momento inicial, passando a 9 no final do programa.

Abaixo do percentil 25 ($< 2,17 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$), estavam inicialmente presentes 2 elementos do GI, aumentando para 3 no último momento de avaliações.

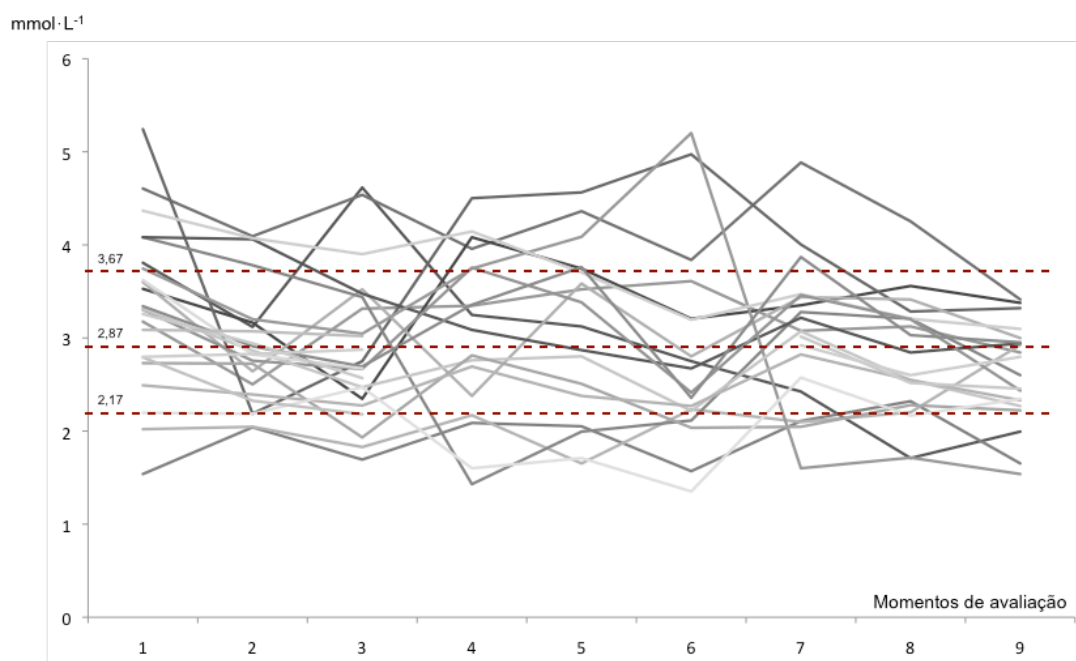


Figura 19 – Evolução das linhas de tendência individuais do colesterol das lipoproteínas de baixa densidade do GI, nos 9 momentos de avaliações, e respectivas posições relativas nos canais formados pelos quartis de distribuição do mesmo parâmetro do GR.

As linhas de tendência individuais das C-HDL do GI, nos 9 momentos de avaliações, assim como as respectivas posições relativas nos canais formados pelos quartis de distribuição do mesmo parâmetro do GR, estão representadas na Figura 20.

No momento pré-programa, 5 dos elementos do GI encontravam-se acima do percentil 75 ($\geq 1,37 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) do GR, aumentando esse número para 8 no fim do programa.

No canal entre os percentis 50 e 75 ($\geq 1,19$ e $< 1,37 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) do GR, constavam 4 sujeitos no momento 1, passando para 5 no momento 9.

Nos valores de corte que definiram o canal situado entre os percentis 25 e 50 ($\geq 0,99$ e $< 1,19 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) do GR, encontravam-se 9 sujeitos do GI no momento inicial, passando a 6 no momento final do programa.

Abaixo do percentil 25 ($< 0,99 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$), constavam 5 elementos no primeiro momento de avaliação, sendo apenas 1 no final do programa.

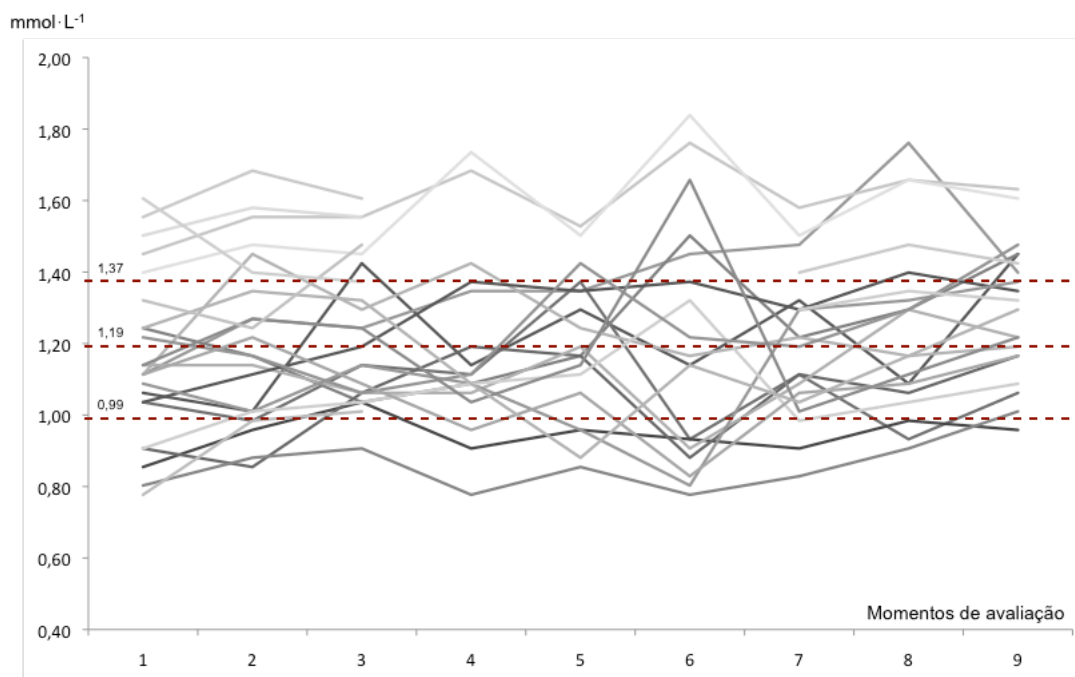


Figura 20 – Evolução das linhas de tendência individuais do colesterol das lipoproteínas de alta densidade do GI, nos 9 momentos de avaliações, e respectivas posições relativas nos canais formados pelos quartis de distribuição do mesmo parâmetro do GR.

Na Figura 21, é possível observar as linhas de tendência individuais dos TG do GI ao longo do programa, assim como as respectivas posições relativas nos canais formados pelos quartis de distribuição do mesmo parâmetro do GR.

A maior parte dos elementos (11 sujeitos) do GI tinham valores de TG acima do percentil 75 ($\geq 1,94 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) do GR no momento pré-programa, reduzindo para 5 elementos no final do mesmo.

No canal entre os percentis 50 e 75 ($\geq 1,45$ e $< 1,94 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) do GR, constavam inicialmente 5 elementos, reduzindo para apenas 3 no termo do programa.

Entre os percentis 25 e 50 ($\geq 1,05$ e $< 1,45 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) constavam 4 elementos do GI no momento 1, aumentando para 6 no momento 9.

Apenas 3 elementos do GI apresentaram concentrações de TG inferiores a $1,05 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ (abaixo do percentil 25 do GR) no momento inicial do programa, sendo que no final do mesmo constavam 6 elementos abaixo deste valor.

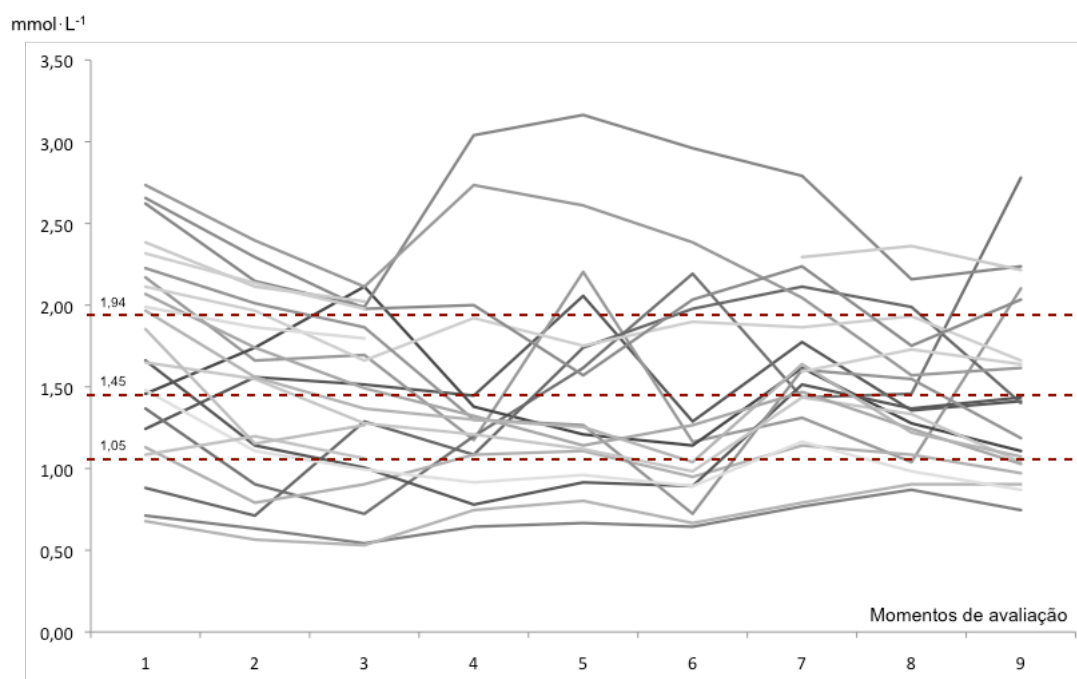


Figura 21 – Evolução das linhas de tendência individuais dos triglicerídeos do GI, nos 9 momentos de avaliações, e respectivas posições relativas nos canais formados pelos quartis de distribuição do mesmo parâmetro do GR.

As linhas de tendência individuais para o índice SCORE do GI, ao longo dos 32 meses de duração do programa de intervenção, assim como as respectivas posições relativas nos canais formados pelos quartis de distribuição do mesmo índice do GR, são apresentadas na Figura 22.

No momento inicial do programa, 7 elementos do GI apresentavam um índice SCORE igual ou superior ao valor de corte definido para o percentil 75 ($\geq 9,0\%$) do GR. No final do mesmo, apenas 2 elementos se encontravam nessa situação.

No canal entre os percentis 50 e 75 ($\geq 6,0$ e $< 9,0\%$) do GR, encontravam-se 3 elementos do GI no momento 1, passando para 2 no momento 9.

No final do programa, o maior número de elementos do GI (13 sujeitos) encontrava-se no canal entre os percentis 25 e 50 ($\geq 3,0$ e $< 6,0\%$), sendo que no início do mesmo, eram 10 os elementos que se encontravam neste canal.

Abaixo do percentil 25 ($< 3,0\%$) do GR, constavam 3 elementos no primeiro momento de avaliação, mantendo-se o mesmo número de elementos no final do programa.

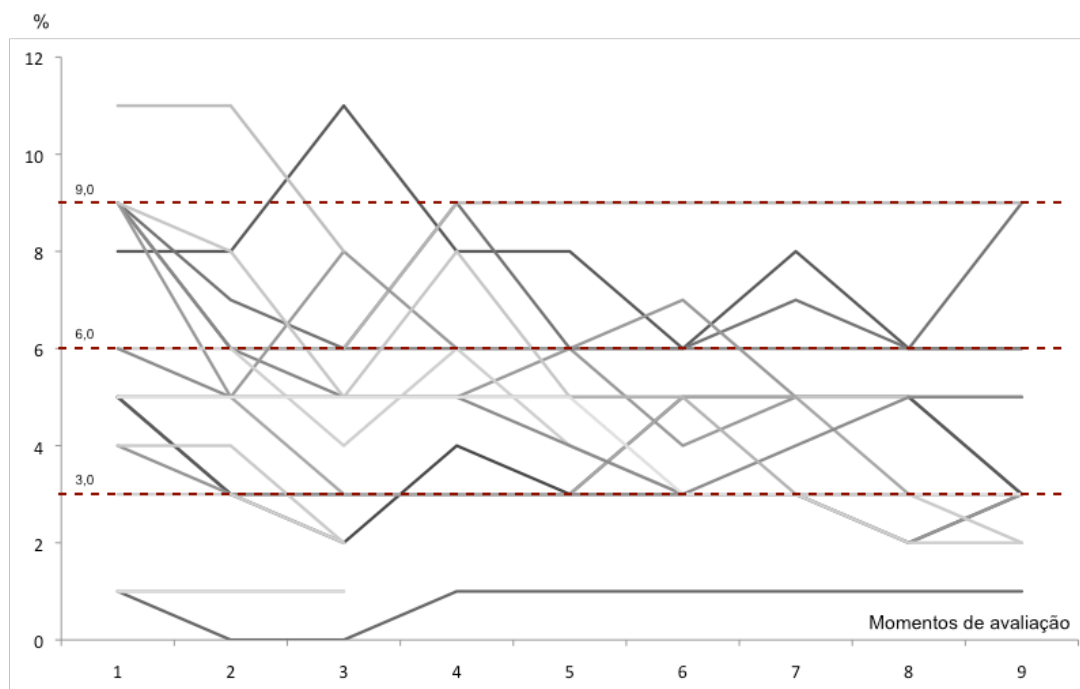


Figura 22 – Evolução das linhas de tendência individuais do índice *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE) do GI, nos 9 momentos de avaliações do programa de intervenção, e respectivas posições relativas nos canais formados pelos quartis de distribuição do mesmo parâmetro do GR.

Na Figura 23 é apresentada a variação percentual média das variáveis TAS, TAD, CT, C-LDL, C-HDL, triglicerídeos e o do índice SCORE, no GI, ao longo dos 32 meses de funcionamento do programa. É possível observar uma tendência decrescente dos vários factores de risco das DCV ao longo do tempo, com excepção da C-HDL, a qual apresenta uma evolução ascendente.

Nos primeiros 8 meses de intervenção (entre os momentos 1 – 3), ocorreu um decréscimo progressivo dos parâmetros TAS (6,7%), TAD (5,3%), CT (9,3%), C-LDL (12,0%), TG (15,6%) e do índice SCORE (27,3%), ao mesmo tempo que ocorreu uma elevação dos níveis das C-HDL (7,8%).

Entre os momentos de avaliações 3 e 4 (dos 8 aos 12 meses), ocorreu um aumento generalizado da percentagem média de variação das variáveis referidas, à excepção do C-HDL que decresceu ligeiramente, facto que coincide com a pausa de interrupção do programa de exercícios (4 meses).

Do momento 4 (12 meses) até ao final do programa, ocorrem ligeiras oscilações na variação percentual média da TAS, da TAD, do CT, das C-LDL e do índice SCORE, com uma tendência ligeiramente decrescente. Na

variação percentual média dos triglicerídeos e das C-HDL, ocorrem igualmente algumas oscilações do momento 4 ao momento 9, no entanto com uma tendência ligeiramente ascendente.

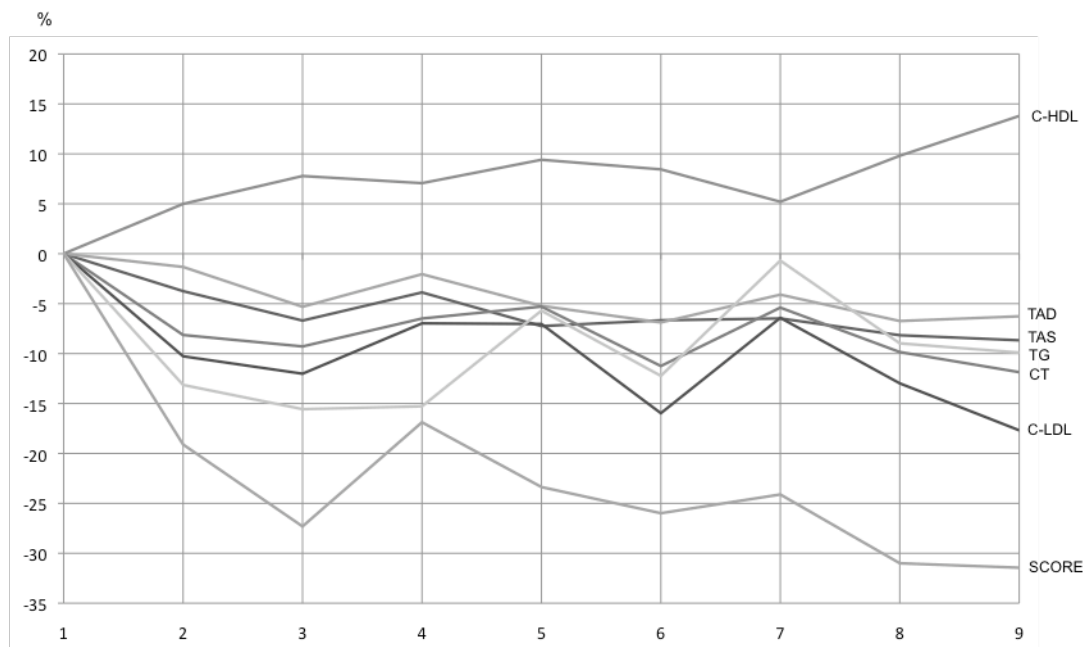


Figura 23 – Variação percentual média da tensão arterial sistólica (TAS), da tensão arterial diastólica (TAD), do colesterol total (CT), do colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (C-LDL), do colesterol das lipoproteínas de alta densidade (C-HDL), dos triglicerídeos (TG) e do índice *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE) no GI, nos 9 momentos de avaliações do programa de intervenção.

No Quadro 28, é apresentado o modelo final da Modelação Linear Hierárquica do GI ao longo dos 9 momentos de avaliações, dos factores de risco modificáveis das DCV. Esta análise identificou mudanças significativas ao longo dos 32 meses do programa (tempo), nomeadamente nos parâmetros TAS, TAD, CT, C-LDL, C-HDL e no índice SCORE.

Entre cada momento de avaliação (período de 4 meses), ocorreu um decréscimo médio de 1,189 mmHg na TAS, de 0,406 mmHg na TAD, de 0,050 mmol·L⁻¹ no CT, de 0,066 mmol·L⁻¹ no C-LDL, de 0,170% no índice SCORE, assim como um aumento médio de 0,012 mmol·L⁻¹ no C-HDL.

Por outro lado, o modelo também identificou um efeito significativo da frequência semanal às sessões do programa sobre a evolução da TAS, da TAD, do CT, dos TG e do índice SCORE.

Por cada unidade da frequência semanal, ocorreu um decréscimo de 1,204 mmHg na TAS, de 0,665 mmHg na TAD, de 0,065 mmol·L⁻¹ no CT, de 0,048 mmol·L⁻¹ nos TG e de 0,124% no índice SCORE.

No parâmetro TG não se verificou um efeito significativo do programa na mudança dos valores ao longo do tempo, pelo que no modelo final não consta o efeito do tempo. Não foi igualmente observado um efeito significativo da frequência semanal sobre a evolução das variáveis C-LDL e C-HDL, pelo que também aquele factor (frequência semanal) foi retirado do modelo final para ambas as variáveis referidas.

Quadro 28 – Especificação dos parâmetros de risco cardiovascular no modelo final da Modelação Linear Hierárquica no GI, com apresentação dos valores estimados com os respectivos erros padrão (EP) e intervalo de confiança.

Parâmetros	Valor estimado (EP)	Intervalo de confiança a 95%
Tensão Arterial Sistólica (mmHg) Efeito fixo		
Ordenada na origem	149,867 (2,251)	145,456 — 154,279
Tempo	-1,189 (0,275)	-1,729 — -0,650
Frequência semanal	-1,204 (0,321)	-1,834 — -0,573
Tensão Arterial Diastólica (mmHg) Efeito fixo		
Ordenada na origem	77,003 (1,228)	74,596 — 79,410
Tempo	-0,406 (0,130)	-0,660 — -0,152
Frequência semanal	-0,665 (0,229)	-1,114 — -0,217
Colesterol Total (mmol·L⁻¹) Efeito fixo		
Ordenada na origem	4,995 (0,159)	4,682 — 5,307
Tempo	-0,050 (0,023)	-0,096 — -0,005
Frequência semanal	-0,065 (0,030)	-0,124 — -0,006
C-LDL (mmol·L⁻¹) Efeito fixo		
Ordenada na origem	3,224 (0,173)	2,884 — 3,564
Tempo	-0,066 (0,018)	-0,102 — -0,030
C-HDL (mmol·L⁻¹) Efeito fixo		
Ordenada na origem	1,165 (0,045)	1,076 — 1,253
Tempo	0,012 (0,005)	0,001 — 0,022
Triglicerídeos (mmol·L⁻¹) Efeito fixo		
Ordenada na origem	1,612 (0,118)	1,380 — 1,844
Frequência semanal	-0,048 (0,019)	-0,085 — -0,012
Score (%) Efeito fixo		
Ordenada na origem	4,976 (0,430)	4,133 — 5,819
Tempo	-0,170 (0,043)	-0,254 — -0,087
Frequência semanal	-0,124 (0,044)	-0,211 — -0,037

C-LDL – Colesterol das lipoproteínas de baixa densidade; C-HDL – Colesterol das lipoproteínas de alta densidade;
SCORE – *Systematic Coronary Risk Evaluation*.

5. Discussão

Discussão da metodologia

Para este estudo, procurámos idealizar um programa de intervenção com exercício físico, fora do meio laboratorial, que pudesse ser implementado em qualquer comunidade sem grandes exigências em termos de equipamentos, com um reportório de exercícios simples e acessível à generalidade dos doentes com DM2 e que, de acordo com a literatura, melhor pudesse influenciar positivamente os factores de risco cardiovascular, o controlo glicémico, a resistência à insulina, e a composição corporal, de forma a tentar verificar a eficácia da intervenção de longa duração num grupo de doentes com DM2 acompanhados pelo Centro de Saúde de Bragança.

O presente trabalho tem como especial virtude o longo período de intervenção associado aos vários momentos de avaliações intercalares efectuados no GI, facto que possibilitou realçar alguma validade ecológica à intervenção, relativamente ao seu efeito na evolução de alguns factores de risco das DCV, do controlo glicémico e da composição corporal. O controlo da assiduidade e a elevada frequência semanal média obtida ao longo do programa (para um período de 32 meses de duração), constituem também aspectos positivos, possibilitando à generalidade dos sujeitos cumprir com as recomendações de actividade física para adultos da ADA (American Diabetes Association, 2007), da *Canadian Diabetes Association* (CDA) (Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, 2008), assim como do *American College of Sports Medicine* (ACSM) e da *American Heart Association* (AHA) (Haskell et al., 2007). Uma adicional vantagem, de carácter menos científico, mas igualmente importante, consistiu no facto de, durante os 32 meses de intervenção, um grupo de doentes com DM2 ter usufruído gratuitamente de sessões diárias de exercício físico numa região menos favorecida, como é Bragança, tendo desta forma, em nossa opinião, contribuído para um maior bem estar físico e psíquico destes doentes.

Existem algumas evidências na literatura sobre o efeito benéfico da prática regular de exercício físico na melhoria do controlo glicémico (Boule,

Haddad, Kenny, Wells, & Sigal, 2001; Snowling & Hopkins, 2006; Thomas, Elliott, & Naughton, 2006) e na redução dos valores de repouso da TAS e da TAD em pacientes com DM2 (Lehmann, Vokac, Niedermann, Agosti, & Spinass, 1995). Menos consenso existe, contudo, sobre o efeito do exercício na composição corporal, nomeadamente no IMC (Boule, Haddad, Kenny, Wells, & Sigal, 2001), e em alguns dos factores de risco modificáveis das DCV, designadamente no colesterol total, nos triglicerídeos e nas lipoproteínas (Kelley & Kelley, 2007), onde parecem existir resultados contraditórios. Várias especulações podem ser feitas relativamente a esta maior heterogeneidade de resultados sobre os efeitos do exercício na composição corporal e em alguns factores de risco das DCV, nomeadamente a existência de discrepâncias ao nível das características dos exercícios realizados (como o tipo, a intensidade e a duração), as particularidades dos programas de intervenção dos diferentes estudos (frequência semanal e duração total), assim como alguma heterogeneidade inter-individual evidenciada por estes doentes. Por outro lado, devido ao período relativamente limitado da maioria das intervenções, entre as 6 semanas (Fenicchia et al., 2004; Ligtenberg, Hoekstra, Bol, Zonderland, & Erkelens, 1997) e as 52 semanas (Praet et al., 2008), não é possível perceber, a mais longo prazo, se as alterações benéficas observadas em vários desses estudos se mantêm, se continuam a evoluir num sentido positivo ou, pelo contrário, se há mesmo um retrocesso da modificação desses parâmetros. A implementação de um programa de intervenção de longa duração no actual trabalho (32 meses, com 2 interrupções de 4 meses cada coincidentes com o período de férias de verão) teve como pressupostos perceber como este tipo de abordagem influenciava a longo prazo os diferentes parâmetros estudados num grupo de doentes com DM2.

A execução de programas de intervenção tão longos, designadamente com doentes diabéticos, tem como especial desafio a manutenção dos grupos experimentais ao longo do tempo, talvez também justificado pelos baixos índices de motivação que caracterizam estes doentes (Gautier, 2004), o que pode ajudar a explicar a elevada proporção de indivíduos com DM2 que não é fisicamente activa (Ford & Herman, 1995; Hays & Clark, 1999). Por outro lado, os indivíduos com menor aptidão física e com maior necessidade

de se exercitarem, tendem a abandonar mais facilmente os programas de exercício, evidenciando uma menor complacência com este tipo de intervenções (Bjorgaas, Vik, Stolen, Lydersen, & Grill, 2008). Neste sentido, no presente estudo, houve um grande cuidado relativamente à manutenção dos elementos do GI no programa, tendo, para o efeito, sido adoptadas várias estratégias, nomeadamente, a realização de variadas iniciativas de cariz social (extra programa), com vista a criar e fortalecer laços sociais e desenvolver um espírito de grupo, e os estímulos positivos e de motivação que foram sendo transmitidos durante as sessões. Foram também transmitidas informações sobre a evolução dos diferentes parâmetros recolhidos ao longo do programa, com vista aos doentes diabéticos estarem informados sobre a sua evolução, sendo-lhes igualmente explicada a importância dos mesmos na progressão da doença.

O desenho experimental implementado teve ainda como preocupação fundamental a regularidade da prática de exercício físico. Neste sentido, foi controlada a assiduidade às sessões de exercício de cada um dos elementos participantes no GI e, sempre que faltavam a mais de duas sessões consecutivas, eram contactados via telefone para averiguar dos motivos da ausência às sessões do programa e estimulados a retomar o mais rapidamente possível, com vista a manter as mais elevadas taxas de frequência possíveis, de forma a cumprirem as recomendações de actividade física para adultos acima referidas através do programa. Com esta estratégia, foi possível um valor médio do número de vezes por semana que os sujeitos compareceram ao programa de treino de $3,57 \pm 0,44$, facto que, a nosso ver, é indicativo de uma boa assiduidade dos sujeitos às sessões de exercício. Este valor médio elevado de assiduidade também poderá dever-se às características ocupacionais da amostra, uma vez que a grande maioria dos indivíduos estava na situação de reformado (18 elementos), 3 eram domésticas e apenas 2 elementos eram trabalhadores activos. É de referir que a grande maioria dos estudos não refere a assiduidade às sessões de exercício (Dunstan et al., 2002; Honkola, Forsen, & Eriksson, 1997; Marcus et al., 2008; Praet et al., 2008; Stolinski et al., 2008; Strasser, Haber, Strehblow, & Cauza, 2008), o que leva a supor que os elementos dessas amostras terão participado em todas as sessões dos respectivos programas de intervenção.

Contudo, em períodos de intervenção longos, é bastante comum ocorrerem ausências a algumas sessões por parte dos elementos da amostra, por motivo de doença súbita ou outros de natureza pessoal. O programa proposto, ao ter 5 sessões de exercício físico por semana, contribuiu também para que os sujeitos não estivessem muito tempo sem realizar exercício quando, por qualquer razão, não pudessem comparecer a alguma sessão. Todas as sessões de exercício foram ministradas por monitores com formação específica na área do desporto, o que possibilitou um controlo mais próximo relativamente à intensidade, à duração e à forma como os exercícios eram realizados pelos participantes, contribuindo também para que o programa pudesse influenciar de forma mais expressiva os vários parâmetros estudados, uma vez que existem evidências do maior impacto do exercício supervisionado por um treinador no controlo glicémico e no perfil lipídico em comparação com o exercício sem supervisão (Alam et al., 2004; Stolinski et al., 2008). Apesar da menor propensão dos doentes com DM2, comparativamente aos do tipo 1, para evidenciar episódios agudos de hipo ou de hiperglicemia durante ou após a realização de exercício físico, houve sempre a preocupação de controlar possíveis tendências para episódios desse género, conforme o descrito no capítulo da metodologia do presente estudo. Durante todo o período de intervenção, não foi verificado nenhum episódio de hipoglicemia nem de hiperglicemia graves durante e após as sessões de exercício, pelo que não foi necessário proceder a alterações no programa nem à exclusão do estudo de nenhum dos sujeitos por este motivo. O programa de exercícios implementado foi bem tolerado pela totalidade dos elementos do GI, tendo-se revelado igualmente seguro, sem a ocorrência de nenhuma lesão grave entre os participantes, durante todo o período da intervenção.

O exercício aeróbio tem sido referido como o mais apropriado para os doentes com DM2 (Fritz & Rosenqvist, 2001), com efeitos bastante positivos descritos ao nível metabólico, como a redução dos níveis de glicose, o aumento da sensibilidade à insulina e a redução da percentagem de gordura corporal (Segal et al., 1991). No entanto, importa notar que este tipo de exercício, quando prescrito de forma isolada, pode promover perda de massa magra (Marcus et al., 2008). De facto, é aceite que os indivíduos com DM2,

tendem, em termos gerais, a evidenciar menores índices de força muscular comparativamente aos sujeitos controlo saudáveis (Park et al., 2007), estando, desta forma, particularmente susceptíveis à disfunção muscular esquelética. Efectivamente, tem sido reportado que a menor massa muscular está relacionada com uma capacidade funcional diminuída nos membros inferiores e a limitações da mobilidade, particularmente em sujeitos de idade avançada (Visser et al., 2005), fenómeno que parece ser mais acentuado nos indivíduos com DM (Park et al., 2007). Desta forma, alguns autores alertam para a necessidade dos doentes com DM2 realizarem exercício físico não apenas centrado na componente aeróbia (Marcus et al., 2008). De facto, o treino de força tem sido associado a benefícios ao nível do aumento da força muscular, ganhos de massa magra, redução dos factores de risco cardiovascular e atenuação do síndrome metabólico (Eriksson et al., 1997). As características dos elementos da amostra, como o excesso de peso e a obesidade, a idade avançada da maioria dos sujeitos, os vários anos da presença da diabetes, assim como a menor tolerância ao exercício evidenciada por doentes com DM2 (Ribisl et al., 2007), tornam irrealista e pouco seguro a implementação de um programa de exercício aeróbio de alta intensidade. Por outro lado, existem evidências de que o exercício muito intenso [80% do consumo máximo de oxigénio (VO_{2max})] favorece a oxidação das LDL pelas espécies reactivas de oxigénio produzidas pelos monócitos (Wang, Lee, & Chow, 2006). O mesmo estudo refere, no entanto, que o exercício ligeiro a moderado parece proteger os indivíduos contra a supressão da capacidade anti-oxidante dos monócitos pelas LDL oxidadas. Na generalidade dos estudos de intervenção não são reportados efeitos adversos do exercício físico, o que sugere que este pode ser realizado de uma forma relativamente segura por doentes com DM2. Tendo em conta todos estes dados da literatura, no presente estudo foi implementado um programa de exercícios de intensidade moderada, com uma componente aeróbia importante (cerca de 64% do tempo total das sessões), associada a uma outra de exercícios de força muscular (cerca de 27% do tempo total das sessões), uma vez que vários estudos também referem que é o exercício combinado (aeróbio e de força muscular) aquele que apresenta os melhores benefícios no que concerne à capacidade funcional (Maiorana, O'Driscoll,

Goodman, Taylor, & Green, 2002), à composição corporal (Maiorana, O'Driscoll, Goodman, Taylor, & Green, 2002), ao controlo glicémico (Eriksson, 1999; Zanuso, Jimenez, Pugliese, Corigliano, & Balducci, 2009) e à atenuação do risco cardiovascular (Lambers, Van Laethem, Van Acker, & Calders, 2008). A sessão em meio aquático realizada a meio da semana (quarta-feira) teve como objectivo atenuar a possível sobrecarga dos exercícios realizados em meio terrestre ao nível osteoarticular, em virtude da elevada percentagem de pacientes com DM2 que sofre de sobrepeso e obesidade (Norris et al., 2004). Neste sentido, estas sessões possibilitariam aliviar a carga exercida sobre estas estruturas, assim como a fricção que ocorre em determinadas zonas dos pés (especialmente com a caminhada) contribuindo, no entanto, para um aumento do gasto energético através da realização de exercícios tendo a água como resistência.

Ao longo dos 32 meses do programa, o número de elementos do GI foi variando, diminuindo de 23 para 18 sujeitos entre os momentos de avaliação A1M3 e A2M1 (entre os 8 meses e dos 12 meses), e aumentando para 20 sujeitos entre os momentos A2M3 e A3M1 (entre os 20 meses e 24 meses), com a reentrada de dois dos indivíduos que tinham abandonado o programa no final do primeiro ano de intervenção. Assim, todos os elementos presentes nos 2º e 3º anos do programa participaram também no primeiro, não tendo entrado nenhum elemento novo a meio do protocolo experimental. Contudo, importa referir que na análise dos dados, foi tida em consideração esta flutuabilidade do número de elementos da amostra ao longo do programa de treino, nomeadamente com a utilização da modelação linear hierárquica para a realização da análise dos dados conforme justificado mais à frente.

A dimensão da amostra do presente estudo não é suficientemente grande para que se possa fazer uma generalização segura dos resultados observados para a restante população com DM2, reduzindo também o poder estatístico das análises efectuadas. No entanto, esta é uma contingência difícil de ultrapassar em estudos controlados de intervenção do tipo longitudinal, sendo a dimensão da amostra similar a outros trabalhos disponíveis na literatura que também implementaram intervenções com programas de exercício físico (Boule, Haddad, Kenny, Wells, & Sigal, 2001; Boule, Kenny, Haddad, Wells, & Sigal, 2003; Kelley & Kelley, 2007; Snowling

& Hopkins, 2006). Nestes 4 trabalhos de meta-análise, o número de sujeitos que participou em programas de exercício nos estudos de intervenção considerados variou entre os 5 (Verity & Ismail, 1989) e os 61 sujeitos (Agurs-Collins, Kumanyika, Ten Have, & Adams-Campbell, 1997), com a maioria abaixo dos 20, e com uma média de $18,6 \pm 11,3$ elementos por estudo. Por outro lado, a maioria desses mesmos estudos implementou programas de treino de curta duração (igual ou inferior a 4 meses) e, mesmo assim, o número de elementos dos respectivos grupos de intervenção foi inferior ao do presente trabalho. Os elementos do GI apresentavam, na avaliação inicial do protocolo experimental, condições específicas que os possibilitavam realizar sessões de exercício físico de forma relativamente segura, nomeadamente a ausência de complicações tardias severas da diabetes e outras enfermidades associadas à doença. Assim, os doentes com complicações da diabetes ou com limitações físicas que os impeçam de realizarem exercício físico de forma regular, não estão representados na nossa amostra. Esta situação é, no entanto, uma realidade transversal à grande maioria dos estudos de intervenção com programas de exercício, que derivam da grande heterogeneidade de estados da doença em que, por vezes, o exercício pode até estar contra-indicado.

Apesar do nosso estudo não ter um grupo de controlo convencional, por razões éticas e operacionais, uma vez que se trata de um estudo de 32 meses de duração, foi utilizado um grupo de referência constituído por 102 doentes com DM2, representando 7,3% dos indivíduos com a patologia que eram acompanhados pelo Centro de Saúde de Bragança. Apesar de não ter um carácter convencional, este grupo controlo permite igualmente fazer comparações, servindo de referência às várias medições efectuadas ao longo do tempo no GI.

Foram realizadas ao longo do programa várias avaliações (9 no total), no sentido de verificar a dinâmica do processo da mudança dos vários parâmetros, perceber a influência dos períodos sem programa (4 meses na época do Verão) na evolução dos mesmos, assim como possibilitar a realização de algumas comparações com estudos de intervenção de menor duração.

Os parâmetros considerados para o estudo da composição corporal são aqueles normalmente utilizados neste tipo de trabalhos, nomeadamente o IMC, o PC, o rácio cintura/anca e a soma das pregas. Estas diferentes medições ao longo do tempo permitiram-nos ter uma noção geral da evolução da composição corporal dos sujeitos, nomeadamente no que se refere à gordura corporal. A medição do PC é frequentemente utilizada como meio antropométrico para estimar a gordura visceral, apresentando melhores valores de predição para este tipo de adiposidade comparativamente ao IMC, à massa corporal, ou ao rácio cintura/anca (Rankinen, Kim, Perusse, Despres, & Bouchard, 1999). A soma das 5 pregas cutâneas utilizadas (subescapular, tricipital, supra-iliaca, crural e geminal), possibilitou-nos ter uma estimativa da gordura subcutânea nos três principais segmentos corporais (o tronco, os membros superiores e os membros inferiores). A importância da utilização destes parâmetros no presente estudo, assenta na implicação do excesso de gordura corporal, em especial da gordura visceral, no processo fisiopatológico da resistência à insulina (Abrahamson & Dushay, 2005; Kohrt et al., 1993), da aterosclerose (Taddei, Ghiadoni, Salvetti, Virdis, & Salvetti, 2006) e da consequente manifestação das complicações cardiovasculares (Poirier et al., 2006). Neste sentido, várias entidades (American Diabetes Association, 2007; International Diabetes Federation, 2005; Steinberger & Daniels, 2003; World Health Organization, 1999) referem como fundamental a redução do peso corporal nestes doentes, nomeadamente naqueles com excesso de peso e obesidade. A glicose e a insulina em jejum, para além das implicações que têm nas complicações macro e microvasculares da diabetes, foram também avaliadas para calcular o índice HOMA-IR, o qual consiste num procedimento validado para estimar a resistência à insulina (Matthews et al., 1985; Sarafidis et al., 2007), fornecendo também alguma informação indirecta sobre a retroalimentação entre o fígado e as células beta do pâncreas. Este índice representa um preditor independente de DCV em doentes com DM2 (Bonora et al., 2002), cuja utilização é frequente em vários estudos de intervenção (Brooks et al., 2007; Brun et al., 2008; Praet et al., 2008; Stolinski et al., 2008; Zhang, Ji, Fogt, & Fretwell, 2007). As técnicas de maior rigor para a determinação da sensibilidade à insulina, como o clamp euglicémico hiperglicémico (DeFronzo,

Tobin, & Andres, 1979) e o teste de tolerância à glicose iv (TTGIV) com a análise do modelo mínimo (*minimal model analysis*) (Bergman, Ider, Bowden, & Cobelli, 1979), recorrem a uma intervenção dinâmica, sendo de execução complexa e não apropriadas à prática e investigação clínicas (Santos et al., 2009). A relevância da inclusão da HbA1c nos parâmetros estudados no presente estudo, justifica-se pela implicação da hiperglicemia crónica no processo fisiopatológico das complicações tardias normalmente associadas à diabetes, tendo-se revelado um marcador de risco cardiovascular superior à glicemia no estudo de Framingham (Singer, Nathan, Anderson, Wilson, & Evans, 1992). Por outro lado, recentemente, a HbA1c tem ganho importância, ao ser sugerida a sua utilização como método de diagnóstico da diabetes e de indivíduos em risco, por parte de um grupo de especialistas indicados pela ADA, pela EASD e pela IDF (Nathan et al., 2009). O colesterol total e os valores da tensão arterial representam importantes factores de risco cardiovascular, sendo considerados para estimar o risco de DAC pelo Framingham Study (Wilson et al., 1998) e o risco a 10 anos de um evento cardiovascular fatal através do índice SCORE (Conroy et al., 2003). Neste sentido, foram ambos considerados no presente estudo. A inclusão do C-LDL nos parâmetros analisados, advém do facto de este ser um dos factores de risco cardiovascular que mais tem sido estudado e verificado o seu efeito independente no desenvolvimento e progressão das DCV (NCEP-ATPIII, 2001; Roberts, 1992), reforçado pelo facto de no UKPDS (Turner et al., 1998), o C-LDL também ser considerado como o primeiro factor de risco para a DAC e para o enfarte do miocárdio fatal e não fatal em indivíduos com DM2. A determinação dos TG e do C-HDL justificam-se, uma vez que os níveis destas variáveis têm sido referidos como tendo implicações no risco cardiovascular (Cavallero, Piolot, & Jacotot, 1995; Turner et al., 1998), e pelo facto de concentrações elevadas de TG e baixas de C-HDL consistirem no padrão de dislipidemia mais comumente encontrada nos doentes com DM2 (Krauss, 2004). Para estimar o risco absoluto a 10 anos da probabilidade de um evento cardiovascular fatal, recorreremos ao índice SCORE (Conroy et al., 2003), por se basear em 12 estudos europeus, por ser suportado numa larga amostragem e por ter sido desenvolvido para estimar o risco cardiovascular individual na prática clínica na Europa. Para estimar os níveis de actividade

física foi utilizada a versão curta do IPAQ, por ser um questionário que cobre todos os domínios da actividade física, e por estar estandardizado, com traduções em diferentes idiomas, possibilitando-nos a comparação fácil e directa dos nossos resultados com outros estudos que o tenham utilizado noutras populações.

Uma vez que estamos a lidar com humanos, não é viável controlar, com rigor, todos os factores conhecidos que possam influenciar, directa ou indirectamente, as variáveis estudadas. No entanto, foi solicitado a todos os elementos do GI que não introduzissem alterações nos seus hábitos alimentares diários ao longo do protocolo experimental.

Para finalizar, importa referir que na análise dos dados, foi adoptada a modelação linear hierárquica por ser um procedimento que possibilita clarificar tendências mesmo quando estão ausentes observações pontuais de alguns sujeitos ao longo do período de avaliações. Este procedimento de análise também lida melhor com situações em que o momento de recolha de dados possa variar entre sujeitos. Estas situações são bastante comuns em estudos longitudinais e, de acordo com O'Connell e McCoach (2004), não devem ser tratadas através de métodos com modelos lineares gerais, como a análise da variância univariada (ANOVA) e multivariada (MANOVA). Neste sentido, os modelos multinível podem trazer uma perspectiva muito diferente e valiosa sobre os padrões de comportamento da mudança e das variáveis que influenciam aqueles padrões, que não podem ser alcançados através de abordagens de modelos lineares gerais (O'Connell & McCoach, 2004).

Discussão dos resultados

Uma das observações mais notórias deste estudo residiu no sucesso do programa de treino de longa duração na melhoria das variáveis relacionadas com a composição corporal, com o controlo glicémico e com os factores de risco modificáveis das DCV em doentes com DM2. Estes resultados ajudam a realçar o efeito benéfico da prática continuada de exercício físico regular para doentes com DM2, como forma complementar de tratamento destes doentes, e a importância de se arranjar estratégias para manter os participantes motivados e empenhados em programas de intervenção de longa duração.

Um dos estudos de intervenção mais longos que encontramos na literatura (2 anos), publicado por Skarfors et al. (1987), levanta muitas dúvidas relativamente à eficácia do treino físico como forma de tratamento a longo prazo da maioria dos diabéticos do tipo 2, nomeadamente com idade superior a 60 anos. Neste estudo, 8 indivíduos com DM2 foram submetidos a um programa de treino aeróbio, com uma intensidade aproximada de 75% do $VO_{2máx}$, durante 45 minutos, em 2 sessões supervisionadas por semana, e encorajados a realizar uma sessão adicional, sem supervisão, num outro dia da semana. Durante o período de intervenção, foram relatados dois *dropouts*, dois dos participantes desenvolveram DAC e dois ainda viram agravado o estado da diabetes. Nos resultados do estudo, não foi observado um efeito significativo do programa nas variáveis somáticas, metabólicas e nas lipoproteínas sanguíneas, concluindo os autores que, no longo prazo, o exercício não representa uma boa estratégia no tratamento de indivíduos com DM2, principalmente devido à presença de co-morbilidades nestes doentes e aos baixos níveis de motivação para a prática de exercício físico. Efectivamente, uma das grandes dificuldades que também tivemos no nosso estudo, e que ao mesmo tempo consistiu num grande desafio e preocupação constantes, foi a de manter alguns dos indivíduos motivados para o programa, uma vez que evidenciavam sinais de pouca afinidade com a prática de exercício. Este pode ser, de facto, um problema que se pode colocar no aconselhamento para a prática do exercício físico em alguns dos indivíduos com DM2, que pode limitar, ou levar ao fracasso deste tipo de intervenções nestes doentes. Na mesma linha, uma das questões levantadas

por Kelley & Kelley (2007), num capítulo sobre as implicações da investigação, num estudo de meta-análise sobre os efeitos do exercício aeróbio nos lípidos e nas lipoproteínas de adultos com DM2: “*does the treatment work in the real world?*”, parece fazer algum sentido, uma vez que em indivíduos sem afinidade e motivação para a prática de exercício físico regular, como parece ser o caso da generalidade dos doentes com DM2 (Ford & Herman, 1995; Hays & Clark, 1999), torna-se difícil sustentar este tipo de intervenção no longo prazo, pelo menos de uma forma autónoma e independente. Na opinião de Ligtenberg et al. (1997), o treino físico em doentes diabéticos motivados e que não apresentem complicações cardiovasculares ou musculoesqueléticas graves, pode efectivamente representar um tipo de intervenção relevante, a qual, segundo os autores, deverá ser sempre realizada sob a supervisão de profissionais competentes.

A questão da fraca motivação e da baixa complacência da generalidade dos doentes com DM2 para a prática regular e continuada de actividade física/exercício físico (Bjorgaas, Vik, Stolen, Lydersen, & Grill, 2008; Gautier, 2004), poderá ser responsável pelos baixos índices da sua prática evidenciados por estes doentes (Ford & Herman, 1995; Hays & Clark, 1999). No presente trabalho, os resultados da aplicação da versão curta do IPAQ ao GR, evidenciam uma grande heterogeneidade dos índices de actividade física diária destes indivíduos, que pode ser verificada pelos elevados valores dos desvios-padrão de cada uma das dimensões da actividade física resultantes da aplicação do questionário. De facto, constatámos que alguns elementos do GR tinham níveis de actividade física muito elevados, consequentes da actividade profissional desenvolvida, nomeadamente como ajudantes da construção civil ou trabalhadores agrícolas, enquanto outros exerciam actividades mais sedentárias, devido, por vezes, à presença de outras complicações de saúde incapacitantes.

Composição corporal

Este estudo demonstrou que um programa de exercício físico estruturado, de intensidade moderada e de longa duração, pode contribuir para uma melhoria da composição corporal, nomeadamente com reduções

do IMC de $-0,092 \text{ Kg}\cdot\text{m}^{-2}$ (IC 95%: $-0,127 - -0,057$), do PC de $-0,403 \text{ cm}$ (IC 95%: $-0,522 - -0,283$), do rácio cintura/anca de $-0,002$ (IC 95%: $-0,002 - -0,001$) e da soma das pregas cutâneas de $-0,179 \text{ mm}$ (IC 95%: $-0,339 - -0,019$), entre cada um dos momentos de avaliações (4 em 4 meses). Este efeito significativo foi evidente, mesmo com a inclusão dos dois períodos de interrupção das sessões de exercício, durante os períodos de verão. Foi igualmente observado um efeito significativo da assiduidade no IMC, no PC e na soma das pregas cutâneas, realçando a importância da regularidade da prática de exercício físico, para uma evolução positiva destes parâmetros, ideia que é também reforçada por outros autores (Vancea et al., 2009).

Vários estudos de intervenção, com programas de exercício físico em doentes com DM2, também verificaram um efeito significativo dos respectivos programas em algumas das variáveis da composição corporal (Alam et al., 2004; Balducci, Leonetti, Di Mario, & Fallucca, 2004; Cuff et al., 2003; Dekker et al., 2007; Dunstan et al., 2002; Lazarevic et al., 2006; Lehmann, Vokac, Niedermann, Agosti, & Spinass, 1995; Mourier et al., 1997; Vancea et al., 2009). No estudo de Vancea et al. (2009), dois grupos de indivíduos diabéticos do tipo 2, que foram sujeitos a um programa de treino aeróbio, consistindo em 30 minutos de caminhada e 15 minutos de aquecimento, relaxamento e retorno à calma, 3 vezes por semana num dos grupos (G3) e 5 vezes por semana num outro grupo (G5), durante 20 semanas, reduziram significativamente o seu IMC [G3: $29,5\pm2,9 \text{ Kg}\cdot\text{m}^{-2}$ (*baseline*) vs $28,3\pm2,2 \text{ Kg}\cdot\text{m}^{-2}$ (20ª semana), $p=0,005$; G5: $29,7\pm4,4 \text{ Kg}\cdot\text{m}^{-2}$ (*baseline*) vs $29,1\pm4,3 \text{ Kg}\cdot\text{m}^{-2}$ (20ª semana), $p=0,025$] e a percentagem de gordura corporal calculada a partir da medição de três pregas cutâneas [G3: $31,0\pm5,1\%$ (*baseline*) vs $26,0\pm5,0\%$ (20ª semana), $p=0,001$; G5: $32,4\pm5,4\%$ (*baseline*) vs $30,3\pm6,9\%$ (20ª semana), $p=0,001$]. Neste mesmo estudo, no G5, foram também observadas reduções do perímetro da cintura [$100,5\pm11,9 \text{ cm}$ (*baseline*) vs $93,3\pm11,7 \text{ cm}$ (20ª semana), $p=0,001$], cujo efeito significativo não se verificou no caso do G3. Num outro estudo de maior duração (12 meses), 62 sujeitos (30 homens e 32 mulheres) com DM2 foram sujeitos a um programa de treino envolvendo 30 minutos de exercícios aeróbios (40 a 80% da frequência cardíaca de reserva, utilizando tapetes rolantes, bicicletas estacionárias e bicicletas elípticas), mais 30 minutos de exercícios de

resistência muscular (40 a 60% de uma repetição máxima, 12 repetições, 6 exercícios envolvendo os grandes grupos musculares, com pesos livres e máquinas de musculação), com uma frequência de três vezes por semana. Ocorreram 11 *dropouts* durante o programa de treino, tendo sido observadas reduções significativas no IMC (de $30,1 \pm 5,6$ para $28,8 \pm 4,8$ $\text{Kg} \cdot \text{m}^{-2}$, $P < 0,0001$), no PC (de 103 ± 14 para $98 \pm 12,7$ cm, $P < 0,0001$) e na percentagem de massa gorda (de $35 \pm 10,2$ para $32,5 \pm 10,2\%$, $P < 0,0001$) (Balducci, Leonetti, Di Mario, & Fallucca, 2004).

A diminuição do IMC no GI da nossa amostra ($-1,87$ $\text{Kg} \cdot \text{m}^{-2}$), ao longo dos 32 meses do programa de treino, foi ligeiramente superior ao observado no estudo de Balducci et al. (2004) ($-1,3$ $\text{Kg} \cdot \text{m}^{-2}$), e no estudo de Vancea et al. (2009) (G3: $-1,2$ $\text{Kg} \cdot \text{m}^{-2}$; G5: $-0,6$ $\text{Kg} \cdot \text{m}^{-2}$). Estas diferenças poderão dever-se ao maior período de intervenção do nosso estudo, sugerindo que a adopção de um estilo de vida activo por parte de doentes diabéticos do tipo 2, com excesso de peso e obesidade, através da participação num programa estruturado de prática regular de exercício físico, pode contribuir para uma redução progressiva e continuada do IMC nestes doentes. Por outro lado, a redução do PC no nosso estudo foi ligeiramente superior à obtida no trabalho de Balducci et al. (2004) ($-5,9$ vs $-5,0$ cm), no entanto, inferior à observada no G5 do estudo de Vancea et al. (2009) ($-5,9$ vs $-7,2$ cm). Esta maior redução do PC neste último estudo, parece sugerir que a regularidade da prática de exercício físico consiste num critério importante na redução dos índices de gordura abdominal. No entanto, parece existir uma grande heterogeneidade na resposta individual das variáveis da composição corporal nestes sujeitos, podendo justificar parcialmente as discrepâncias muitas vezes observadas em estudos desta natureza (Boule, Haddad, Kenny, Wells, & Sigal, 2001). Importa realçar, que a estimativa de redução da gordura abdominal no nosso estudo, através da redução média do PC em 5,9 cm, entre os momentos inicial e final, reveste-se de especial importância no tratamento destes doentes com DM2, consistindo este num importante parâmetro do SMet (Alberti, Zimmet, & Shaw, 2005). A relevância deste efeito benéfico do programa de treino no PC, é ainda reforçada pelas fortes correlações observadas em alguns estudos entre o PC e a resistência à insulina (Kohrt et

al., 1993), assim como entre aquele e o risco cardiovascular (Janssen, Katzmarzyk, & Ross, 2002).

Este potencial efeito do exercício regular sobre as variáveis da composição corporal, é um dos temas da literatura que mais tem originado resultados contraditórios. Efectivamente, são vários os estudos que não observaram variações significativas do IMC (Balducci et al., 2006; Boudou et al., 2000; Dekker et al., 2007; Mourier et al., 1997; Tessier et al., 2000) e do PC (Balducci et al., 2006; Mourier et al., 1997) em doentes com DM2, após a participação em programas de exercício físico. Várias explicações podem ser avançadas para tentar justificar esta ausência de efeito do exercício físico nestas variáveis, nomeadamente: o curto período de intervenção da maioria dos programas de treino (Boule, Haddad, Kenny, Wells, & Sigal, 2001); a ausência de controlo dietético, não quantificando o possível aumento inconsciente da ingestão calórica para compensar o maior gasto motivado pelo exercício (Vancea et al., 2009); as características do exercício efectuado, motivando alterações da composição corporal no sentido de perda de massa gorda compensada por um ganho simultâneo de massa muscular, não se reflectindo, por isso, numa redução da massa corporal (Boule, Haddad, Kenny, Wells, & Sigal, 2001; Mourier et al., 1997); e a possível baixa intensidade e/ou reduzido volume semanal dos programas de treino de alguns desses estudos (Boule, Haddad, Kenny, Wells, & Sigal, 2001; Sigal, Kenny, Wasserman, & Castaneda-Sceppa, 2004). Contudo, apesar da ausência de significado estatístico na diminuição do IMC em algumas destas intervenções, é frequente observar-se reduções significativas na gordura visceral e no tecido adiposo subcutâneo, assim como na HbA1c (Boudou et al., 2000; Mourier et al., 1997). Neste sentido, parece não ser necessariamente obrigatório que o exercício promova uma redução da massa corporal para que tenha um impacto benéfico no controlo glicémico. No estudo de Mourier et al. (1997), que tinha como objectivo avaliar o efeito do treino aeróbio intenso (55 minutos, 3 vezes por semana, 75% do $VO_{2máx}$, durante 10 semanas) na distribuição da gordura visceral, no controlo glicémico e na sensibilidade à insulina em doentes com DM2, foi observado um decréscimo acentuado da gordura abdominal, avaliada com recurso à imagem de ressonância magnética, com uma perda consideravelmente maior

de gordura visceral (48%), em comparação com a diminuição do tecido adiposo subcutâneo (18%). Estes resultados verificaram-se mesmo sem a ocorrência de reduções significativas do IMC, do PC e do rácio cintura/anca, tendo sido também identificada uma forte associação entre as alterações observadas na gordura abdominal visceral e o aumento da sensibilidade à acção da insulina ($r=0,84$, $p=0,001$).

Controlo glicémico

No nosso estudo foi verificado um efeito significativo do programa na melhoria do controlo glicémico, com reduções médias da glicemia de jejum de -0,119% (IC 95%: -0,193 – -0,046), da resistência à insulina (HOMA-IR) de -0,080 unidades (IC 95%: -0,142 – -0,019), e da glicemia crónica (HbA1c) de -0,073% (IC 95%: -0,130 – -0,016), entre cada um dos momentos de avaliações. Foi também observado um efeito significativo da assiduidade em todos os parâmetros estudados relacionados com o controlo glicémico (glicemia de jejum, insulina de jejum, HOMA-IR e HbA1c), o que mais uma vez vem realçar o valor da regularidade e da consistência da prática de exercício físico na manutenção deste efeito benéfico sobre o metabolismo dos hidratos de carbono, ao nível da intervenção clínica com doentes diabéticos do tipo 2. Importa realçar que para se manifestar, este efeito não parece requerer necessariamente alterações da composição corporal nem melhorias da condição física dos doentes (Boule et al., 2005). A suportar esta ideia, estão algumas evidências na literatura que referem a existência de um aumento transitório da sensibilidade à insulina motivado pelo exercício físico, desaparecendo, normalmente, entre 3 e 6 dias após a última sessão (Boule et al., 2005; Dela et al., 1995; Schneider, Amorosa, Khachadurian, & Ruderman, 1984). A persistência deste efeito após o exercício, pode contribuir para que a glicose ingerida posteriormente seja mais facilmente captada pelo músculo e canalizada para a síntese de glicogénio (Sigal, Kenny, Wasserman, & Castaneda-Sceppa, 2004) permitindo, possivelmente, hiperglicemias pós-prandiais mais baixas, com repercussões benéficas ao nível do stress oxidativo gerado (Unger, 2008) e da HbA1c (Giugliano, Ceriello, & Esposito, 2008).

Em termos globais, ao longo de todo o programa, a média da HbA1c decresceu 0,98% (de 7,84% no momento inicial, para 6,86%), atingindo assim um valor abaixo daquele recomendado (7%) para os doentes com DM2 (Sacks et al., 2002). Apesar do valor médio da HbA1c no momento inicial do presente trabalho não ser dos mais elevados, em comparação com os valores observados no *baseline* de outros estudos (Alam et al., 2004; Balducci et al., 2006; Boudou et al., 2000; Brooks et al., 2007; Castaneda et al., 2002; Cauza et al., 2006; Dunstan et al., 2002; Lazarevic et al., 2006; Loimaala et al., 2003; Ronnemaa, Mattila, Lehtonen, & Kallio, 1986; Silva & Lima, 2002), esta redução reveste-se de extrema importância, uma vez que a relação entre a glicemia e o risco de complicações macro e microvasculares nestes doentes tem início nos níveis normais de glicose [$<5,6 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($<100 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$)] (Genuth et al., 2003), exibindo uma relação linear sem a existência de valores de corte específicos (DECODE Study Group, 2003). Estes resultados estão de acordo com os de outros estudos (Alam et al., 2004; Balducci, Leonetti, Di Mario, & Fallucca, 2004; Brooks et al., 2007; Castaneda et al., 2002; Cauza et al., 2006; Dunstan et al., 2002; Lazarevic et al., 2006; Loimaala et al., 2003; Ronnemaa, Mattila, Lehtonen, & Kallio, 1986; Silva & Lima, 2002), onde foi igualmente observado um efeito significativo do exercício na melhoria do controlo glicémico.

No mais recente estudo de meta-análise, desenvolvido por Snowling e Hopkins (2006), envolvendo 27 trabalhos e um total de 1003 pacientes com DM2, sobre o efeito de diferentes modos de exercício (aeróbio, de resistência muscular e de ambas as componentes) no controlo glicémico e nos factores de risco das complicações tardias da diabetes, foi observado um efeito benéfico global da redução da HbA1c de $-0,8\pm0,3\%$ (média \pm 90% de intervalo de confiança) nos estudos com uma duração igual ou superior a 12 semanas, com os valores da variação a oscilarem entre os 0,5% (Verity & Ismail, 1989) e os -2,4% (Agurs-Collins, Kumanyika, Ten Have, & Adams-Campbell, 1997). Considerando os estudos com programas de treino mais curtos (<12 semanas), o efeito global médio da redução da HbA1c foi de apenas $-0,4\pm0,3\%$ (média \pm 90% de intervalo de confiança). Apesar dos autores se referirem a estes resultados como um efeito “pequeno a moderado” do exercício físico sobre o controlo glicémico, em nossa opinião,

consiste numa redução muito relevante, com grandes implicações na redução do risco das complicações tardias da diabetes, em especial ao nível microvascular. De facto, no estudo de Balducci et al. (2006), foi observado que o treino aeróbio de longa duração (4 anos) pode modificar a história natural da neuropatia periférica, ou mesmo levar à sua prevenção, em doentes com DM1 e DM2, com uma diferença da HbA1c de apenas -0,42% no grupo de intervenção, em comparação com o grupo de controlo. No mesmo sentido, esta convicção é ainda sustentada por vários estudos prospectivos em doentes com DM2, publicados pelo UKPDS. No UKPDS 33 (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998b), comparando um grupo de doentes com DM2 sujeitos a um controlo intensivo da glicemia com sulfonilureias e insulina, com outro grupo sob um tratamento convencional, foi observado um valor da HbA1c 0,9% inferior no grupo sob tratamento intensivo [durante 10 anos a HbA1c foi de 7,0% (6,2% – 8,2%) do grupo com tratamento intensivo, e de 7,9% (6,9% – 8,8%) no grupo com tratamento convencional], repercutindo-se em reduções de 25% (IC 95%: 7% – 40%, $p=0,0099$) do risco de complicações microvasculares e de 12% (IC 95%: 1% – 21%, $p=0,029$) de complicações relacionadas com a diabetes (i.e. DCV, doença vascular periférica, retinopatia, nefropatia, neuropatia). No entanto, o grupo sujeito a tratamento intensivo teve significativamente mais episódios de hipoglicemias e de ganho de massa corporal. Atrevemo-nos a especular que, pelo menos em alguns pacientes com DM2, a prática regular e continuada de exercício físico, nomeadamente através de programas estruturados e supervisionados, pode consistir numa intervenção tão ou mais eficaz do que aquela com sulfonilureias ou insulina no UKPDS 33, na medida em que o exercício, comparativamente à acção medicamentosa, apresenta outros benefícios associados à prevenção cardiovascular (Lim, Kang, & Stewart, 2004; Marwick et al., 2009; Stewart, 2002; Strasser, Haber, Strehblow, & Cauza, 2008; Yung et al., 2009), assim como parece prevenir a tendência para o aumento da massa corporal observado nos doentes com DM2 (Boule, Haddad, Kenny, Wells, & Sigal, 2001; Marwick et al., 2009). Num outro estudo do mesmo grupo de trabalho (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998a), comparando um grupo de doentes com DM2 sujeitos a um controlo intensivo da glicemia com metformina, com outro sob tratamento

convencional, foi observado um valor de 7,4% da HbA1c no grupo sob tratamento intensivo em oposição a um valor de 8,0% no grupo com tratamento convencional. Este menor valor da HbA1c (-0,6%) no grupo sob tratamento intensivo, motivou uma redução do risco de complicações relacionadas com a diabetes de 32% (IC 95%: 13% – 47%, $p=0,002$), de morte relacionada com a diabetes de 42% (IC 95%: 9% – 63%, $p=0,017$), e de morte global de 36% (IC 95%: 9% – 55%, $p=0,011$). Num estudo posterior (UKPDS 35), levado a cabo por Stratton et al. (2000), foi observado que as complicações clínicas da DM2 estavam significativamente associadas com os níveis da glicemia, na relação em que uma redução média de 1% da HbA1c, estava associada a reduções do risco de complicações relacionadas com a diabetes de 21% (IC 95%: 17% – 24%, $p<0,0001$), de morte relacionada com a diabetes de 21% (IC 95%: 15% – 27%, $p<0,0001$), de enfarte do miocárdio de 14% (IC 95%: 8% – 21%, $p<0,0001$), e de complicações microvasculares de 37% (IC 95%: 33% – 41%, $p<0,0001$). Não foram, ainda, encontrados limiares de risco (valores de corte) para as complicações clínicas referidas, o que parece confirmar a existência de uma relação linear entre estas, e os níveis de glicemia crónica, conforme o sugerido também pelo grupo DECODE (DECODE Study Group, 2003).

Relativamente à resistência à insulina, vários trabalhos disponíveis na literatura também observaram reduções significativas a partir da estimativa do HOMA-IR (Alam et al., 2004; Brooks et al., 2007; Brun et al., 2008; Lazarevic et al., 2006), assim como através da técnica clamp euglicémico hiperinsulinémico (Cuff et al., 2003; De Filippis et al., 2006), considerado o método de referência para a determinação da resistência à insulina (Santos et al., 2009), em resultado da implementação de protocolos de treino com doentes diabéticos do tipo 2. No estudo de Brooks et al. (2007), por exemplo, foi observada uma redução de 26% do HOMA-IR (momento inicial: $7,1\pm5,7$; momento final: $5,3\pm5,5$) em 31 indivíduos com DM2, após um programa de treino de 16 semanas de resistência muscular, com uma intensidade entre 60 e 80% de uma repetição máxima, 35 minutos por sessão, mais 10 minutos de aquecimento e relaxamento. Num outro estudo de Lazarevic et al. (2006), com um protocolo de treino aeróbio estruturado e supervisionado de caminhada com 30 pacientes com DM2, durante 45 a 60 minutos, com uma

intensidade de 50 a 75% da frequência cardíaca máxima, 3 a 5 vezes por semana, durante 6 meses, o índice HOMA-IR decresceu de $9,34 \pm 3,94$ para $5,49 \pm 2,78$ (-41,2%). Ainda não se conhece com detalhe todos os mecanismos relacionados com a redução da resistência à insulina motivada pelo exercício físico regular. Tem, no entanto, sido parcialmente associada a uma diminuição do conteúdo de TG intramusculares, devido a uma maior capacidade de oxidação dos ácidos gordos (Bruce, Kriketos, Cooney, & Hawley, 2004), assim como a uma redução da gordura visceral (Gan et al., 2003).

Apesar da média do índice HOMA-IR observado no momento inicial do presente estudo não ser das mais elevadas ($4,20 \pm 1,65$), em comparação com outros estudos de intervenção com doentes diabéticos do tipo 2 (Alam et al., 2004; Brooks et al., 2007; Hordern et al., 2008; Lazarevic et al., 2006), a sua evolução favorável ao longo do programa (decréscimo de 35,67%) poderá, em nossa opinião, ser de alguma importância clínica, nomeadamente por reflectir uma provável melhoria do controlo glicémico e uma possível redução do risco cardiovascular nestes doentes. No entanto, é fundamental ter consciência de que existem algumas limitações associadas à aplicação deste método em indivíduos com deficiência na secreção de insulina, como é o caso dos indivíduos com DM (Santos et al., 2009), pelo que é necessário ter alguma cautela na interpretação destes resultados. Contudo, no estudo de Bonora et al. (2002), a resistência à insulina estimada a partir do HOMA-IR, consistiu num forte preditor das DCV, em 1326 doentes com DM2 acompanhados durante 4,5 anos, independentemente de outros factores de risco clássicos (i.e. tabagismo) e de outras variáveis com estreita relação com a resistência à insulina (i.e. IMC). Por outro lado, também tem sido observada uma associação da resistência à insulina com outros factores de risco cardiovascular em indivíduos diabéticos e não diabéticos, incluindo a hiperglicemia, a dislipidemia e a hipertensão (Bonora et al., 1998; Bonora et al., 2001). Neste sentido, a resistência à insulina parece contribuir para um quadro mais severo das complicações crónicas da DM2, através de vias distintas daquelas envolvendo os factores de risco clássicos, destacando a maior atenção que deve ser dada a esta problemática, não apenas focalizando na hiperglicemia, mas também nas DCV (Bonora et al., 2002).

Neste sentido, o protocolo de exercício físico regular implementado, consistiu numa intervenção muito relevante na melhoria do controlo glicémico nestes doentes, com prováveis repercussões na diminuição do risco das complicações tardias da diabetes, especialmente ao nível macro e microvascular.

Factores de risco modificáveis das DCV

Durante o protocolo de treino implementado, foi também possível observar uma melhoria dos factores de risco modificáveis clássicos das DCV, com variações médias da TAS de -1,189 mmHg (IC 95%: -1,729 – -0,650), da TAD de -0,406 mmHg (IC 95%: -0,660 – -0,152), do CT de -0,050 mmol·L⁻¹ (IC 95%: -0,096 – -0,005), do C-LDL de -0,066 mmol·L⁻¹ (IC 95%: -0,102 – -0,030), do C-HDL de 0,012 mmol·L⁻¹ (IC 95%: 0,001 – 0,022), assim como do índice SCORE de -0,170% (IC 95%: -0,254 – -0,087), entre cada um dos momentos de avaliações. Foi também observado um efeito significativo da assiduidade nas variáveis TAS, TAD, CT, TG e índice SCORE, sugerindo que a regularidade da prática de exercício físico representa um factor relevante na evolução favorável destas variáveis.

Relativamente aos valores da tensão arterial, estes resultados são consistentes com aqueles observados em alguns estudos, onde o exercício físico teve um efeito significativo na redução dos valores médios de repouso da TAS (Balducci, Leonetti, Di Mario, & Fallucca, 2004; Lazarevic et al., 2006; Loimaala et al., 2003; Mourot et al., 2009; Nojima et al., 2008; Pi-Sunyer et al., 2007; Praet et al., 2008; Yeater, Ullrich, Maxwell, & Goetsch, 1990) e da TAD (Balducci, Leonetti, Di Mario, & Fallucca, 2004; Lazarevic et al., 2006; Nojima et al., 2008; Pi-Sunyer et al., 2007; Praet et al., 2008), em doentes com DM2. No estudo de Lazarevic et al. (2006), cuja descrição do protocolo experimental foi anteriormente referida aquando da abordagem da discussão do HOMA-IR, foi observada uma redução média da TAS de -16,7 mmHg (de 140,3±12,3 mmHg no momento inicial para 123,6±9,8 mmHg no momento final) e da TAD de -12,9 mmHg (de 89,4±8,2 mmHg no momento inicial para 76,5±6,7 mmHg no momento final), em 30 pacientes com DM2 após terem participado num programa de treino aeróbio durante 6 meses. No nosso

estudo, a redução média da TAS foi de 13,8 mmHg (de $155,9 \pm 14,8$ mmHg no momento inicial para $142,2 \pm 9,9$ mmHg no momento final), e da TAD de -6,5 mmHg (de $80,0 \pm 7,2$ mmHg no momento inicial para $73,6 \pm 5,37$ mmHg no momento final). Após 32 meses da nossa intervenção, a magnitude das reduções dos valores médios da TAS e da TAD foi inferior àquela observada em 6 meses no trabalho de Lazarevic et al. (2006), o qual apresenta as maiores variações observadas nos vários estudos consultados. O programa de treino realizado neste último estudo, teve um carácter aeróbio de intensidade moderada (50 a 75% da frequência cardíaca máxima), consistindo maioritariamente em caminhada, com uma frequência de 3 a 5 sessões semanais supervisionadas, apresentando claras semelhanças com aquele por nós implementado. A grande frequência das sessões nesse trabalho vem também reforçar, em nossa opinião, o efeito significativo da assiduidade por nós observado na evolução favorável destas variáveis. Num outro estudo de Balducci et al. (2004), cujo protocolo de treino aeróbio e de resistência muscular, realizado durante um período de 12 meses, também se encontra descrito anteriormente aquando da discussão das variáveis da composição corporal, foi igualmente observada uma redução significativa dos valores médios da TAS de -4 mmHg (de $139,0 \pm 17,1$ mmHg no momento inicial para $135,0 \pm 15,5$ mmHg no momento final) e da TAD de -4 mmHg (de $85,3 \pm 8,8$ mmHg no momento inicial para $81,3 \pm 6,7$ mmHg no momento final). Apesar da menor magnitude das variações observadas neste estudo, é importante considerar que no caso da TAS, a média no *baseline* (TAS: $139,0 \pm 17,1$ mmHg) foi inferior àquela por nós observada, quer no GR ($150,8 \pm 21,1$ mmHg), quer no GI em todos os momentos avaliados (entre $155,9 \pm 14,8$ mmHg e $142,2 \pm 9,9$ mmHg).

A associação entre a HTA, a resistência à insulina, e a resultante hiperinsulinémia tem vindo a ser estabelecida na literatura (El-Atat, McFarlane, & Sowers, 2004; Reaven, Lithell, & Landsberg, 1996; Sowers, Epstein, & Frohlich, 2001). Neste sentido, existem algumas evidências de que a hiperinsulinémia, por si só, não seja suficiente para induzir um aumento dos valores da tensão arterial, não tendo sido observado esse aumento nomeadamente em pessoas com insulinomas (Vettor, Mazzonetto, Macor, Scandellari, & Federspil, 1994), assim como em cães sujeitos a infusões de

insulina (Hall, Brands, Mizelle, Gaillard, & Hildebrandt, 1991). Por outro lado, a resistência à insulina tem sido associada à etiologia da HTA, designadamente pela deterioração específica da via de sinalização dependente da PI3K, com a consequente redução da produção de $\cdot\text{NO}$ pelas células endoteliais (Sowers, 2004). Nesta situação de insulino-resistência, a hiperinsulinémia pode promover a estimulação da secreção de ET-1 pelo endotélio, o qual consiste num vasoconstritor com uma acção oposta à do $\cdot\text{NO}$ (Marasciulo, Montagnani, & Potenza, 2006), conduzindo a um aumento do tónus vascular e à concomitante elevação dos valores da tensão arterial (Potenza et al., 2005). Contudo, os valores elevados da tensão arterial, do PC e do IMC observados nos sujeitos da nossa amostra (GR e GI), em conjugação com os níveis do HOMA-IR e da insulina de jejum não muito elevados, em comparação com os de outros estudos (Alam et al., 2004; Lazarevic et al., 2006; Praet et al., 2008; Weyer, Hanson, Tataranni, Bogardus, & Pratley, 2000), leva-nos a especular que serão os elevados índices de gordura corporal, nomeadamente aquela centralizada na zona abdominal, um dos principais responsáveis pelos elevados valores de HTA observados nestes doentes. De facto, de acordo com a publicação *Hypertension in Diabetes Study I* (Hypertension in Diabetes Study (HDS) I, 1993), a associação entre a HTA e os níveis elevados de TG e de insulina, parecem ser secundários à obesidade em doentes com DM2.

Algumas hipóteses têm sido avançadas para tentar explicar este efeito benéfico do exercício regular nos valores da tensão arterial. Efectivamente, tem sido sugerido que o exercício físico contribui para a diminuição da resistência vascular sistémica, nomeadamente por contribuir para uma menor actividade do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina (Fagard, 2006). A redução da massa corporal, em especial da gordura abdominal, pode conduzir a uma diminuição da libertação de leptina pelo tecido adiposo, atenuando, por esta via, a actividade do sistema nervoso simpático (Bloomgarden, 2002). Tem também sido observado que o exercício físico promove a vasodilatação por mecanismos locais, relacionados com a libertação de $\cdot\text{NO}$, e por mecanismos sistémicos ainda mal controlados, assim como inibe a vasoconstrição induzida pela angiotensina II, contribuindo também, desta forma, para a redução dos valores da tensão arterial (Adams

et al., 2005). A angiotensina II, para além da acção vasoconstritora directa sobre a parede vascular, através da activação do AT₁-R nas células musculares lisas, também desempenha outras funções biológicas como a promoção da libertação de vasopressina e aldosterona, assim como a retenção de sódio e de água, contribuindo ainda mais para o aumento da pressão sanguínea (Adams et al., 2005). De acordo com o relatório do JNC 7 (Chobanian et al., 2003), uma redução do peso corporal em 10 kg tem um impacto muito significativo nos valores da TAS (menos 5 – 20 mmHg), em indivíduos com HTA. Neste sentido, podemos considerar que as reduções do IMC (-1,7 kg·m⁻²) e do PC (-5,9 cm) observadas no GI do presente trabalho, entre os momentos inicial e final do programa de treino, sugerem uma diminuição da quantidade de gordura corporal, contribuindo, possivelmente por esta via, para a diminuição observada nos valores médios da tensão arterial.

Apesar destas evidências da acção benéfica do exercício na redução dos valores da tensão arterial em indivíduos com HTA, vários outros estudos não reportam esse mesmo efeito (Dunstan et al., 2002; Dunstan et al., 1998). As diferentes características metodológicas dos protocolos de intervenção, como a intensidade, a frequência e a duração dos programas de exercícios, as disparidades dos valores da tensão arterial no momento inicial, e o uso em simultâneo de terapêutica farmacológica anti-hipertensiva, podem ajudar a explicar, em parte, a grande variabilidade dos resultados observados.

No nosso estudo, os sujeitos de ambos os grupos (GR e GI) apresentavam valores médios de TAS no momento inicial condicentes com a classificação de HTA grau 1 (TAS entre 140 e 159 mmHg), de acordo com o JNC 7 (Chobanian et al., 2003), o que está de acordo com a elevada prevalência da HTA observada frequentemente em pessoas com DM2 (Albright et al., 2000). Apesar do valor médio ter tido um decréscimo ao longo do programa de treino (de 159,9 mmHg no momento inicial para 142,2 mmHg no momento final), continua ainda no intervalo de classificação como HTA grau 1. No entanto, este decréscimo parece-nos de extrema importância clínica, na medida em que a hipertensão sistólica isolada, em particular para a população de idade mais avançada, representa um factor de elevado risco de DCV (Pescatello et al., 2004), assim como pelo facto da diabetes

aumentar marcadamente o risco cardiovascular para qualquer estadió de hipertensão (Chobanian et al., 2003; Grossman, Messerli, & Goldbourt, 2000). Segundo o UKPDS 36 (Adler et al., 2000), elevações modestas da tensão arterial em doentes com DM2 apresentam fortes associações com o aumento do risco de complicações tardias da diabetes. É também por esta razão, que o JNC 7 aponta como objectivo da terapia da HTA em doente diabéticos, valores de tensão arterial sistólica e diastólica <130/80 mmHg, enquanto que para a população em geral o objectivo consiste em tensões <140/90 mmHg, por considerarem que é a partir de valores inferiores aos referidos que o risco de complicações cardiovasculares é substancialmente menor (Chobanian et al., 2003). No estudo UKPDS 38 (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998c), o controlo rigoroso da tensão arterial num grupo de doentes com hipertensão e DM2, possibilitou reduzir os valores médios da tensão arterial no grupo sob tratamento intensivo (144/82 mmHg), em comparação com o grupo sob tratamento menos rigoroso (154/87 mmHg), com repercussões na redução de 24% (IC 95%: 8% – 38%, $p=0,0046$) das complicações relacionadas com a diabetes, de 32% (IC 95%: 6% – 51%, $p=0,019$) de morte relacionada com a diabetes, de 44% (IC 95%: 11% – 65%, $p=0,013$) de acidentes cerebrovasculares, e de 37% (IC 95%: 11% – 56%, $p=0,0092$) de complicações microvasculares. Também o *Hypertension in Diabetes Study II*, (Hypertension in Diabetes Study (HDS) II, 1993), refere que a hipertensão é um dos mais relevantes factores de risco para a morbilidade e a mortalidade cardiovasculares em doentes com DM2, possuindo os indivíduos com ambas as patologias cerca de 4 vezes mais risco cardiovascular, comparativamente aos indivíduos sem diabetes e sem HTA. No entanto, a presença de HTA nestes doentes não tem apenas implicações no aumento do risco das DCV. Outras complicações tardias normalmente associadas à diabetes também podem ser antecipadas e agravadas quando estão presentes valores elevados de tensão arterial, nomeadamente a retinopatia (Esteves et al., 2008; Wong & Mitchell, 2007) e a nefropatia (Janssen, Riley, Vassiliadou, Floege, & Phillips, 2003; Ravid, Brosh, Ravid-Safran, Levy, & Rachmani, 1998). Desta forma, tendo em conta os nossos resultados e as características da nossa amostra, podemos sugerir que a redução dos valores médios da TAS e da TAD, representou uma

melhoria significativa na saúde cardiovascular e na redução do risco de complicações tardias da diabetes, nos indivíduos com DM2 participantes no GI.

A dislipidemia normalmente observada em doentes com DM2, nomeadamente as concentrações elevadas de TG e baixas de C-HDL (Krauss, 2004), está levemente presente nos indivíduos da nossa amostra. Apesar das concentrações plasmáticas de C-HDL se encontrarem no intervalo definido como razoável pelo NCEP-ATPIII (NCEP-ATPIII, 2001), os níveis desta lipoproteína no *baseline* do GI ($1,16 \pm 0,23 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) encontram-se próximos do seu limite inferior ($< 1,04 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$). Os valores médios dos TG no GR ($1,82 \pm 1,32 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) e no *baseline* do GI ($1,76 \pm 0,62 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$), também se encontravam acima do considerado normal ($< 1,70 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) pelo NCEP-ATPIII, no entanto, estavam ainda abaixo dos valores de referência para a definição de valor elevado ($2,26 - 5,64 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$). Por outro lado, os valores médios do C-LDL no GR ($2,95 \pm 1,05 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) e no *baseline* do GI ($3,34 \pm 0,85 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) encontravam-se, segundo a mesma classificação, no patamar “próximo de óptimo” ($2,59 - 3,34 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$), com os elementos do GI a apresentarem valores médios muito próximos do limite superior desse mesmo patamar. Relativamente ao colesterol total, os valores médios no GR ($5,04 \pm 1,16 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) encontram-se próximos do limite superior do considerado desejável ($< 5,18 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) pelo NCEP-ATPIII, enquanto que no *baseline* do GI ($5,30 \pm 0,88 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) os valores já estão no patamar “ligeiramente elevado” ($5,18 - 6,18 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$). Assim, apesar dos valores médios do colesterol total e do C-LDL não se encontrarem exageradamente elevados no GR e no *baseline* do GI, a sua redução é de especial importância, uma vez que tem sido estabelecida uma relação muito estreita e contínua entre o colesterol total e o C-LDL com as DCV (Anderson, Castelli, & Levy, 1987; Martin, Hulley, Browner, Kuller, & Wentworth, 1986; Menotti et al., 1996; Pekkanen et al., 1990). O risco de mortalidade por DAC aumenta de uma forma linear com a elevação dos valores do colesterol total, especialmente a partir de valores próximos de $4,7 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ($180 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$), não existindo contudo um valor de corte específico, abaixo do qual se possa assumir não constituir risco de DAC.

No caso do GR e do *baseline* do GI, os valores médios do colesterol total estão acima daquele valor, o que reforça a necessidade de uma intervenção com o objectivo de reduzir os valores deste parâmetro, no sentido de diminuir também o risco de DCV. Os valores médios ligeiramente elevados do C-LDL no *baseline*, poderão resultar do aumento do tempo de permanência destas lipoproteínas no plasma devido, possivelmente, a uma menor afinidade relativa do C-LDL com os seus receptores (Berneis & Krauss, 2002). De acordo com o NCEP-ATPIII (NCEP-ATPIII, 2001), a diminuição das concentrações plasmáticas de C-LDL deve consistir no primeiro alvo terapêutico com o objectivo de reduzir o risco de complicações ao nível cardiovascular. As concentrações de TG ligeiramente acima do desejável, poderão estar relacionadas com alterações do metabolismo das lipoproteínas ricas neste tipo de lípidos, muito comum no processo fisiopatológico da dislipidemia aterogénica da diabetes (Krauss, 2004). Essas alterações incluem, normalmente, um aumento da produção hepática de VLDL e uma redução da capacidade de clearance quer das VLDL, quer dos quilomícrons de origem intestinal, resultando num maior tempo de permanência destas lipoproteínas no plasma. Algumas consequências que têm sido descritas como resultado deste aumento da permanência das VLDL e dos quilomícrons no plasma sanguíneo são o enriquecimento em colesterol das IDL (Krauss, 1998) e o aumento da produção de precursores das partículas de LDL pequenas e densas (Berneis & Krauss, 2002), as quais tendem a permanecer mais tempo no plasma, devido à menor afinidade deste tipo de partículas com os seus receptores (Berneis & Krauss, 2002). Estas alterações são frequentemente descritas como relevantes no processo aterogénico. Na base dos valores médios relativamente baixos do C-HDL na nossa amostra, poderá estar o aumento da transferência recíproca de colesterol das HDL para as lipoproteínas ricas em TG, e da transferência de TG daquelas para as HDL. Estas partículas ricas em TG são facilmente hidrolisadas pela lipase hepática, resultando num aumento do seu catabolismo e da sua clearance do plasma sanguíneo (Hopkins & Barter, 1986).

Os estudos sobre o efeito do exercício físico no perfil lipídico de doentes com DM2 têm apresentado resultados inconclusivos. Alguns estudos têm

reportado alterações significativas nos valores médios das concentrações plasmáticas de lípidos e de lipoproteínas no plasma sanguíneo após a participação em programas de treino, enquanto que outros não referem qualquer alteração (Kelley & Kelley, 2007). No presente estudo, foi observada uma evolução favorável dos vários parâmetros do perfil lipídico avaliados no GI, sugerindo que os sujeitos reagiram favoravelmente aos estímulos do programa de treino implementado. Vários outros estudos disponíveis na literatura também identificaram melhorias significativas em algumas das variáveis do perfil lipídico e das lipoproteínas. Balducci et al. (2004) observaram alterações significativas dos valores médios do colesterol total, do C-LDL, C-HDL e dos TG, num grupo de 62 pacientes com DM2, após a participação num programa de treino aeróbio (30 minutos a 40–80% da frequência cardíaca de reserva) e de resistência muscular (30 minutos a 40–60% de uma repetição máxima), três vezes por semana, durante 12 meses. Nojima et al. (2008) também identificaram aumentos significativos dos valores médios do C-HDL em dois grupos de intervenção de indivíduos com DM2, onde um dos grupos realizou treino aeróbio com supervisão de um treinador num centro de *fitness* e o outro sem esse tipo de acompanhamento. O treino consistiu em exercícios aeróbios à escolha, nomeadamente de caminhada, de corrida ligeira, de ciclismo ou de natação, durante um período de 12 meses (50% do $\text{VO}_2\text{máx}$, durante mais de 30 minutos, em pelo menos 3 dias por semana). Em nenhum dos grupos foram observadas diferenças significativas na variação dos valores médios do colesterol total e dos TG. Alam et al. (2004) verificaram aumentos significativos nos valores médios de C-HDL e reduções dos TG, após 9 doentes com DM2 terem participado num programa de treino aeróbio durante 6 meses (20–40 minutos a 60–85% do $\text{VO}_2\text{máx}$, 4 vezes por semana) com supervisão de um treinador ($59,5 \pm 2,5$ anos), não tendo verificado, no entanto, alterações com significado estatístico no colesterol total e no C-LDL. Contudo, num outro grupo de 9 elementos com DM2 do mesmo estudo, mas que realizaram um plano de treino sem supervisão, não foi observada nenhuma variação significativa dos vários parâmetros do perfil lipídico. Lazarevic et al. (2006) observaram reduções significativas das concentrações médias de TG, após um programa de treino aeróbio durante 6 meses (45–60 minutos, 50–75% da frequência cardíaca

máxima, 3–5 sessões supervisionadas por semana), mas não verificaram nenhuma variação significativa nos valores médios do colesterol total, do C-LDL e do C-HDL. De Filippis et al. (2006) identificaram alterações significativas nos valores médios do colesterol total e do C-LDL, num grupo de 14 diabéticos do tipo 2 (43 ± 2 anos), após um programa de treino aeróbio durante 8 semanas (45 minutos a 70% do VO_2 máx, 4 vezes por semana), mas não observaram variações significativas do C-HDL e dos TG. Por outro lado, Hordern et al. (2008) apenas identificaram alterações significativas nos TG, após 4 semanas de treino aeróbio e de resistência muscular (2 sessões de 60 minutos por semana de treino supervisionado em ginásio, mais 1 sessão de 30 minutos em casa, com uma intensidade moderada) em 68 doentes com DM2, enquanto Dunstan et al. (2002) não identificaram qualquer alteração significativa nos lípidos e nas lipoproteínas, após 6 meses de treino intenso de resistência muscular (3 sessões por semana, 75–85% de uma repetição máxima), em 19 doentes com DM2 ($67,6 \pm 5,2$ anos de idade).

A partir da análise dos resultados dos estudos anteriormente referidos, parece poder concluir-se que o exercício físico pode induzir alterações benéficas nos vários parâmetros do perfil lipídico e das lipoproteínas, no entanto, sem uma resposta específica comum aos vários estudos de nenhum dos parâmetros. Ou seja, nenhuma das variáveis do perfil lipídico e lipoproteico envolveu da mesma forma, nomeadamente com o mesmo padrão de resposta ao exercício, no conjunto dos vários estudos. As variáveis que tenderam a evidenciar uma responsividade superior ao exercício num maior número dos trabalhos analisados (em indivíduos com DM2) foram os TG e o C-HDL, o que sugere que através de programas de exercício físico regular é possível contrariar/corrigir, pelo menos parcialmente, a tendência evidenciada por estes doentes para um padrão de dislipidemia com valores elevados de TG e baixos de C-HDL (Krauss, 2004). Importa referir também que vários dos estudos referidos apresentam uma aparente tendência para uma evolução favorável de alguns dos parâmetros do perfil lipídico e das lipoproteínas, mas cujo significado estatístico não foi observado (Alam et al., 2004; De Filippis et al., 2006; Dunstan et al., 2002; Hordern et al., 2008; Lazarevic et al., 2006). Fica por saber se, com a continuidade dos programas de intervenção e/ou

com amostras populacionais mais numerosas, não seria possível atingir esse significado estatístico nesses mesmos parâmetros.

No sentido de tentar justificar a grande variabilidade observada na literatura relativamente à resposta destas variáveis aos programas de exercício, podemos avançar várias hipóteses: (I) a possível inconsistência na resposta motivada por factores de ordem genética (Despres et al., 1988); (II) a grande heterogeneidade dos valores no *baseline* dos vários parâmetros, observada com frequência nesta população; (III) a diferente terapêutica farmacológica cuja interacção com o efeito do exercício físico se desconhece; (IV) e os diferentes tipos de programas de treino implementados, nomeadamente no que diz respeito às componentes aeróbia, força muscular, intensidade e volume. Apesar destas possíveis hipóteses aqui avançadas, as razões concretas relacionadas com as discrepâncias de resultados observadas na literatura não são inteiramente conhecidas.

No trabalho de meta-análise de Kelley e Kelley (2007), envolvendo sete estudos randomizados e controlados representando 220 doentes diabéticos do tipo 2, com o objectivo de verificar o efeito de programas de treino aeróbio na evolução dos lípidos e das lipoproteínas em estudos de intervenção com uma duração superior a 8 semanas, foi observado um efeito significativo global apenas na evolução do C-LDL. É de referir no entanto que, dos 7 estudos considerados nesta meta-análise, 6 tiveram uma duração entre 8 e 16 semanas (inclusivé), com apenas 1 a se prolongar até às 26 semanas, e que, apesar da ausência de significado estatístico nas restantes variáveis, a maioria evidenciou uma tendência de evolução no sentido favorável na generalidade dos estudos considerados. Neste sentido, no estudo de Kraus et al. (2002), foi observado em 111 indivíduos não diabéticos (entre os 40 e os 65 anos de idade) com sobrepeso ou obesidade, que o exercício físico regular teve um efeito benéfico considerável no perfil lipoproteico e que, as melhorias identificadas, estavam muito relacionadas com a quantidade da actividade física realizada e não tanto com a intensidade do exercício ou com a melhoria da condição física. Apesar de não se saber ainda a quantidade exacta e o tipo de actividade física/exercício mais adequado para se obter os melhores resultados, assim como a sua interacção com outro tipo de intervenções, como a dieta e a terapêutica farmacológica, parece que a

quantidade de exercício físico realizada constitui uma componente importante. Ao nível dos vários estudos analisados, observa-se uma grande variabilidade na duração dos programas (4 semanas a 12 meses), com um dos de maior duração (Balducci, Leonetti, Di Mario, & Fallucca, 2004) a reportar variações significativas num vasto leque de parâmetros lipídicos e lipoproteicos (colesterol total, C-LDL, C-HDL e TG), à semelhança dos resultados por nós obtidos no presente trabalho. Contudo, programas de treino realizados por outros autores, como aquele publicado por Dunstan et al. (2002), com uma duração de 6 meses, não referem quaisquer variações significativas nas variáveis do perfil lipídico e das lipoproteínas. Talvez possa ser argumentado que, devido ao programa realizado ter consistido apenas em exercícios de resistência muscular, este facto poderá ter limitado possíveis alterações. No entanto, também têm sido identificadas variações dos valores médios dos lípidos e das lipoproteínas após a aplicação deste tipo de programas (Honkola, Forsen, & Eriksson, 1997; Misra et al., 2008). Por outro lado, poder-se-á também admitir que os factores genéticos poderão exercer uma interferência relevante na resposta das diferentes variáveis do perfil lipídico aos vários programas de treino. De facto, no artigo publicado por Després et al. (1988), as causas hereditárias revelaram-se num forte contribuinte para os valores plasmáticos das lipoproteínas observados no momento inicial, assim como para a variabilidade da resposta ao processo de treino.

O facto de o trabalho de Alam et al. (2004) ter identificado variações significativas do C-HDL e dos TG num grupo submetido a um programa de treino aeróbio com supervisão de um treinador, e não ter observado quaisquer variações num outro grupo sujeito ao mesmo programa de treino mas sem o acompanhamento referido, sugere que o treino supervisionado, tal como se sucedeu em todas as sessões do programa de treino no nosso estudo, poderá também consistir num factor com alguma relevância para a evolução favorável do perfil lipídico, nomeadamente por permitir um empenhamento mais adequado dos sujeitos nos exercícios, assim como por tornar mais viável a realização dos volumes semanais de treino ideais, uma vez que parece existir uma tendência destes doentes com DM2 para adoptarem um comportamento mais sedentário (Gautier, 2004).

As alterações do perfil lipídico e das lipoproteínas verificadas no GI do presente estudo, poderão ter sido de grande importância para a redução do risco cardiovascular, considerando que os doentes com DM2 têm um maior risco de sofrerem de complicações relacionadas com a aterosclerose (Krentz, 2003). De facto, se a elevação do colesterol total em $0,3 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($10 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$) está associado a aumentos de 5% da mortalidade total e de 9% da mortalidade associada às DAC para a população em geral até aos 50 anos (Anderson, Castelli, & Levy, 1987), poderemos esperar que em indivíduos mais velhos e com DM2, o risco de morte seja substancialmente maior. No nosso estudo, a redução média do colesterol total no GI foi de $-0,7 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($27 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$), entre os momentos inicial e final do programa. Apesar de não se poder fazer uma comparação directa com os valores acima referidos, uma vez que a nossa amostra é composta por indivíduos mais velhos ($63,7 \pm 6,9$ anos de idade) e com DM2, estes resultados permitem-nos perceber um pouco melhor a relevância clínica desta variação. Também tem sido referido que, de uma forma genérica, a redução em 1% do C-LDL está associada a uma diminuição entre 1% (NCEP-ATPIII, 2002) e 1,7% (Pedersen et al., 1998) do risco de DAC. Noutro trabalho (Law & Wald, 1994), foi também observado que uma diferença de $0,6 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($23 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$) no colesterol total ou no C-LDL, em indivíduos entre os 55 e os 64 anos de idade de 17 países, estava relacionada com uma diferença média de 10% na mortalidade total e de 37% na mortalidade por doença cardíaca isquémica. Desta forma, podemos afirmar que as reduções de $-0,7 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($27 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$) observadas nos valores médios do C-LDL no GI do nosso estudo, contribuíram para a prevenção de eventos cardíacos e para a promoção da saúde cardiovascular nestes doentes. A relevância clínica destas observações é ainda suportada pelo facto do C-LDL ser considerado um factor de risco independente para a aterosclerose (Roberts, 1992), e encarado como o primeiro alvo terapêutico na diminuição do colesterol, com vista à redução do risco cardiovascular (NCEP-ATPIII, 2001).

Os valores relativamente baixos do C-HDL no GI (*baseline*) do presente estudo podem, com base no NCEP-ATPIII (NCEP-ATPIII, 2002), resultar em 50% de factores externos como: a DM2; as concentrações relativamente elevadas de TG; o excesso de peso/obesidade; a ingestão de quantidades

elevadas de hidratos de carbono; e os prováveis baixos índices de actividade física de alguns dos elementos. Dos vários estudos consultados, o de Alam et al. (2004) foi o que evidenciou valores iniciais de C-HDL mais baixos no momento inicial [$1,0 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($38,6 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$)], mas também foi o que observou um aumento mais acentuado ao longo dos 6 meses do programa de intervenção [$0,35 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($13,5 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$)], com valores médios de C-HDL no momento final de $1,35 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($52,1 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$). No nosso estudo, o aumento médio desta lipoproteína no GI foi de $0,13 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($5,2 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$) após os 32 meses do programa de treino, tendo mesmo assim sido superior àquele observado nos trabalhos de Balducci et al. (2004) [$0,04 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($1,7 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$)] e de Nojima et al. (2008) [$0,09 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($3,4 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$)].

O risco de DAC tem também sido associado aos baixos níveis de C-HDL (Turner et al., 1998). Aumentos de $0,03 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($1,0 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$) desta lipoproteína no sangue, têm sido associados a uma diminuição do risco de DAC de 2 a 3% para a população em geral, em estudos prospectivos americanos (Gordon et al., 1989). Neste sentido, o incremento de $0,13 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($5,2 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$) do C-HDL por nós observado, poderia corresponder a uma redução de 10,4 a 15,6% do risco de DAC. No entanto, os benefícios poderão ser ainda maiores, uma vez que os doentes com DM2 têm um risco substancialmente maior de DAC (Bierman, 1992; Steiner, 1999).

Apesar de não ter feito parte dos objectivos deste estudo, consideramos também importante termos consciência de que os benefícios do exercício físico aeróbio não estão só relacionados com possíveis melhorias das concentrações plasmáticas dos lípidos e das lipoproteínas. As alterações motivadas pelo exercício na estrutura física das partículas que transportam o colesterol (Kraus et al., 2002), podem representar também um factor determinante na redução do risco cardiovascular, mesmo sem alterações significativas no perfil lipídico tradicional, uma vez que as moléculas de C-LDL pequenas e densas, e aquelas grandes de C-HDL e de C-VLDL, constituem também fortes indicadores de risco cardiovascular (Jenkins et al., 2004; Pascot et al., 2001; Vakkilainen et al., 2000; Zilversmit, 1995). Por outro lado, no estudo de Bruce et al. (2004), foram observadas concentrações de TG intramusculares 170% superiores num grupo de doentes com DM2, comparativamente a outro grupo controlo de indivíduos saudáveis. Após um

programa de treino de curta duração num ergómetro de bicicleta, foi verificada a normalização das concentrações de TG intramusculares no grupo de diabéticos do tipo 2, redução essa associada a uma diminuição também significativa da resistência à insulina. Estas observações ocorreram mesmo na ausência de reduções significativas dos TG circulantes, devendo-se a um aumento da capacidade oxidativa das células musculares, com a concomitante melhoria da capacidade de utilização de ácidos gordos pelo organismo, comprovando a acção benéfica do exercício na redução do efeito deletério do excesso de gordura intramuscular no processo de transporte de glicose mediado pela insulina.

A avaliação do índice de risco SCORE teve como objectivo estimar o risco de um evento fatal cardiovascular num período de 10 anos, o qual se baseia em dados pessoais como o género, a idade, os hábitos tabágicos, a TAS e o colesterol total ou o rácio colesterol total/C-HDL, sendo o valor de corte de risco elevado definido como $\geq 5\%$ (Conroy et al., 2003). Este sistema de estimação de risco foi desenvolvido com ligação ao *Third Joint Task Force* (De Backer et al., 2003), em que o risco é definido em termos de probabilidade absoluta em 10 anos de desenvolver um evento cardiovascular fatal.

No nosso estudo, o índice SCORE decresceu significativamente no GI ao longo do programa, de um valor de $5,8 \pm 2,9\%$ no momento inicial, para $4,1 \pm 2,2\%$ no momento final. Assim, no momento pré-programa, 17 indivíduos do GI encontravam-se acima do valor de corte referido para um risco elevado de um evento fatal cardiovascular pelo sistema SCORE ($\geq 5\%$), com apenas 6 elementos a exibirem um valor abaixo desse mesmo patamar. No momento final do programa, apenas 8 indivíduos se mantinham acima do valor de corte referido, passando para 12 o número de doentes que se apresentaram abaixo desse mesmo valor. Nesta análise, importa também referir que, dos 3 elementos que iniciaram o programa, e que saíram do mesmo após 8 meses, 2 deles tinham um índice de risco inferior a 5% no momento pré-programa, e apenas um apresentava um valor superior. Ou seja, dos 17 elementos que se encontravam com um índice SCORE $\geq 5\%$, 16 viram reduzir esse mesmo índice de risco para um valor inferior ao referido no final da intervenção. É preciso, no entanto, ter em consideração que a condição de diabetes

aumenta de forma marcada o risco de DCV, sendo esse risco de pelo menos 2 vezes superior nos homens com DM2 clinicamente estabelecida, e cerca de 4 vezes mais elevado nas mulheres, em comparação com a restante população não diabética (Wood et al., 1998). O sistema de risco SCORE foi desenvolvido para a população em geral, não tendo sido elaborados gráficos de estimação de risco separados para indivíduos com DM, por razões que se prendem com a não uniformidade da colecta dos dados relativos à doença, pelos 12 estudos europeus utilizados para a elaboração deste sistema de estimação do risco cardiovascular fatal. É também importante considerar que o maior risco cardiovascular na DM, é parcialmente explicado por características relacionadas com a própria doença, como: o tipo e a duração da diabetes; o controlo glicémico; e a presença de retinopatia, microalbuminúria e/ou proteinúria (Stevens, Kothari, Adler, & Stratton, 2001). Neste sentido, as instruções para a utilização dos gráficos para a estimação do risco SCORE em indivíduos com DM, referem que deverá ser considerado um risco 2 vezes mais elevado no homem diabético, e cerca de 4 vezes mais elevado na mulher diabética, comparativamente ao índice de risco resultante da utilização do sistema SCORE (Conroy et al., 2003). Considerando estas orientações, no nosso estudo, o valor médio do índice SCORE decresceu de $4,8 \pm 2,7\%$ no momento inicial, para $3,0 \pm 1,1\%$ no momento final, no sexo feminino, enquanto que nos homens esse decréscimo foi de $7,8 \pm 2,2\%$, para $6,1 \pm 2,2\%$. Multiplicando os valores referidos pelo risco acrescido de cada um dos géneros, devido à condição da diabetes, teríamos um risco de $19,2\%$ ($4,8\% \times 4$) nas mulheres, passando para 12% ($3\% \times 4$) no final do programa, e de $15,6\%$ ($7,8\% \times 2$) nos homens, decrescendo para os $12,2\%$ ($6,1\% \times 2$) após a intervenção. Por estes valores ficarem bem acima do valor de corte referido ($\geq 5\%$ para risco elevado), as últimas recomendações europeias para a prevenção das DCV na prática clínica referem que a condição de diabetes representa, por si só, uma situação de risco elevado de morte por DCV, necessitando sempre de uma intervenção imediata (Graham et al., 2007). Importa referir, no entanto, que durante os 32 meses do nosso programa, os indivíduos foram aumentando a sua idade cronológica, situação que, por si só, tendeu a agravar o cálculo do risco de DCV calculado pelo índice SCORE. Mesmo assim, foi observada uma tendência de decréscimo ao longo

do programa de treino que, atendendo à idade dos sujeitos e à condição de diabéticos de que eram portadores, consideramos ser uma evolução de extrema relevância clínica, com uma provável diminuição real do risco de um evento fatal por DCV. A contribuir para o decréscimo do índice SCORE estiveram as reduções do colesterol total e dos valores da TAS ao longo do programa. É de referir ainda que o risco poderia ter sido substancialmente agravado caso os indivíduos tivessem hábitos tabágicos, facto que não se constatou em nenhum dos elementos do GI. No entanto, no GR, 3 dos elementos do sexo masculino e 1 do sexo feminino referiram serem fumadores, o que contribuiu para agravar o índice de risco calculado pelo sistema SCORE. Este facto poderá ter contribuído para o valor percentual médio ligeiramente superior do índice SCORE nos homens do GR, comparativamente aos do GI no momento pré-programa, apesar de não terem sido detectadas diferenças significativas entre os grupos. Foram, contudo, detectadas diferenças estatisticamente significativas entre os sexos, situação que pode estar relacionada com o facto de as mulheres não diabéticas desenvolverem normalmente DCV com um atraso médio de 10 anos relativamente aos homens (Castelli, 1988), transmitindo a ideia de um efeito protector do sexo feminino face a este tipo de doenças. Contudo, a condição de diabetes altera consideravelmente esta situação, igualando ambos os sexos no risco de DCV (Orchard, 1996), ou agravando ainda mais no caso do sexo feminino (Lee, Cheung, Cape, & Zinman, 2000).

A evolução favorável do índice SCORE ao longo do programa vai ao encontro do observado por outros autores (Lazarevic et al., 2006), onde o exercício físico desempenhou um papel relevante na redução do risco de mortalidade por DCV. No estudo de Lazarevic et al. (2006), foi identificada uma redução do risco de mortalidade por qualquer tipo de evento cardiovascular estimado pelo índice SCORE de 2,3% (de $6,6 \pm 5,2\%$ no momento inicial, para $4,3 \pm 3,4\%$ momento final), após 6 meses com um programa de treino aeróbio. A magnitude deste decréscimo foi consideravelmente superior àquela por nós identificada após os 32 meses de intervenção (-1,7%), no entanto, os valores percentuais deste índice, observados antes e após o respectivo programa de treino, foram superiores aos verificados no nosso estudo nos mesmos momentos. Por outro lado,

após quase 32 meses de acompanhamento dos elementos do GI, o avanço da idade dos doentes foi agravando o risco cardiovascular, uma vez que a idade é um dos principais determinantes do risco de DAC (Conroy et al., 2003). Em alguns casos, esse aumento da idade conduziu à alteração do intervalo de corte, com o respectivo agravamento da pontuação para o cálculo do índice SCORE, atenuando as melhorias ocorridas nos outros parâmetros considerados para a estimativa do valor percentual de risco de um evento fatal cardiovascular num período de 10 anos.

6. Conclusões

A análise dos resultados permite-nos retirar as seguintes conclusões:

- (1) O programa de exercício físico implementado revelou-se seguro, sem que nenhum dos doentes do GI manifestasse episódios agudos de hipoglicemia ou de outras complicações graves resultantes da realização dos exercícios propostos, durante ou após a participação nas sessões de exercício;
- (2) O programa de treino realizado teve um efeito significativo na redução dos valores médios do IMC, do PC, do rácio cintura/anca e da soma das pregas cutâneas, apontando no sentido de um efeito do exercício na perda de massa gorda, a qual está fortemente associada ao aumento da resistência à insulina e do risco cardiovascular em indivíduos com sobrepeso e obesidade;
- (3) O programa de intervenção teve um efeito significativo na evolução favorável do controlo glicémico, com a diminuição dos valores médios da HbA1c, da glicemia de jejum e do índice de resistência à insulina (HOMA-IR), tendo-se revelado como uma estratégia terapêutica eficaz como forma complementar de tratamento e controlo da diabetes;
- (4) O programa de intervenção teve um efeito significativo na melhoria dos valores de tensão arterial de repouso, com uma redução dos valores médios da TAS e da TAD, assim como na melhoria do perfil lipídico e das lipoproteínas, com a redução dos valores médios do colesterol total e do C-LDL, e o aumento do C-HDL, com prováveis repercussões positivas ao nível da diminuição do risco aterogénico;
- (5) O programa de exercício físico regular implementado teve ainda um efeito significativo na redução do risco de um evento cardiovascular fatal num período de 10 anos, estimado a partir do sistema SCORE, apesar da tendência natural para o agravamento deste índice com o avançar da idade dos sujeitos;
- (6) A assiduidade às sessões de exercício ao longo do programa teve um efeito significativo na evolução favorável dos valores médios do IMC, do

PC, da soma das pregas cutâneas, da HbA1c, da glicemia de jejum, da insulina de jejum, do HOMA-IR, do colesterol total, dos TG e do índice SCORE.

Assim, em termos gerais, podemos concluir que o programa regular e estruturado de exercício físico moderado, mantido no longo prazo de forma adequada, consistiu num meio eficaz na melhoria do controlo glicémico, da resistência à insulina, da composição corporal e da saúde cardiovascular, em doentes diabéticos do tipo 2 com sobrepeso e obesidade. O efeito identificado da assiduidade na evolução favorável de algumas das variáveis estudadas, sugere ainda que o volume de treino representa um componente importante na estruturação de um programa de exercício físico regular, como forma complementar de tratamento de doentes com DM2.

Considerando a potencial aplicabilidade clínica das conclusões deste estudo, sentimos ser importante deixar aos profissionais que lidam diariamente com estes doentes as seguintes recomendações:

1. O suporte de um estilo de vida activo em doentes com DM2 deve passar, preferencialmente, pela participação em programas de treino estruturados e controlados, com a supervisão de um treinador, uma vez que, com base na literatura disponível, parece ser este o tipo de intervenção que melhores resultados tem evidenciado ao nível da composição corporal, do controlo glicémico e dos factores de risco cardiovascular;

2. Os exercícios devem ser realizados, de preferência, com uma intensidade moderada, no entanto, com a preocupação da possível necessidade de se adaptar a intensidade e as características dos exercícios à realidade de cada sujeito, devido à grande heterogeneidade de estados da doença, como a duração da diabetes, a severidade da sua manifestação, assim como a possível presença de co-morbilidades normalmente associadas à doença e as limitações próprias do processo de envelhecimento biológico;

3. As sessões de exercitação devem ser realizadas numa base diária, com exercícios aeróbios, de força muscular e envolvendo sempre os grandes grupos musculares, uma vez que existem evidências na literatura de que o efeito benéfico do exercício no tratamento da DM2 está relacionado com a quantidade do dispêndio energético (Larsen, Dela, Kjaer, & Galbo, 1997; Larsen, Dela, Madsbad, & Galbo, 1999). Estando a realização de exercício físico com intensidades elevadas desaconselhado nesta população, por questões que se prendem com a libertação de hormonas contra-reguladoras da insulina, com o aumento do risco de lesão traumática do sistema musculoesquelético e com um possível exagero de sobrecarga do sistema cardiovascular, torna-se fundamental aumentar a duração e a frequência das sessões semanais de exercício, elevando, por esta via, o dispêndio energético;

4. A introdução de sessões em meio aquático pode representar uma boa estratégia para aliviar as estruturas articulares dos membros inferiores, e o stress de fricção ao nível dos pés, podendo funcionar também como uma forma de motivação para estes doentes.

Como recomendações para estudos futuros, seria interessante a comparação da eficácia de programas de treino realizados em diferentes momentos do dia, nomeadamente no período da manhã vs período da tarde, na melhoria do controlo glicémico. Esta ideia tem por base a ausência de dados sobre esta temática e a constatação de que as *guidelines* sobre a prescrição do exercício como estratégia terapêutica nos doentes com DM2 não referirem o momento óptimo do dia para a realização das sessões de exercício. Considerando que os episódios de hiperglicemia nestes doentes poderem ser predominantes no período da manhã, no estado pós-prandial (Praet et al., 2006), o treino físico realizado nesse período, poderá aumentar a eficácia terapêutica deste tipo de intervenção nos doentes com DM2, nomeadamente no que se refere à redução da hiperglicemia crónica.

Dada a escassez de estudos e a existência de informações ambíguas sobre a relação entre a hiperglicemia e as doenças macrovasculares, nomeadamente no que se refere à possível contribuição relativa do stress oxidativo, dos AGEs e dos mediadores pró-inflamatórios nesta relação,

estudos futuros que abordem estes temas serão com certeza importantes para a melhor compreensão da influência destes factores/mecanismos na diabetes *mellitus*.

7. Bibliografia

- Abate, N., Vega, G. L., Garg, A., & Grundy, S. M. (1995). Abnormal cholesterol distribution among lipoprotein fractions in normolipidemic patients with mild NIDDM. *Atherosclerosis*, 118(1), 111-122.
- Abbott, R. D., Donahue, R. P., Kannel, W. B., & Wilson, P. W. (1988). The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women. The Framingham Study. *JAMA*, 260(23), 3456-3460.
- Abrahamson, M., & Dushay, J. (2005). *Insulin Resistance and Type 2 Diabetes: A Comprehensive Review*. Joslin Diabetes Center.
- Adams, V., Linke, A., Krankel, N., Erbs, S., Gielen, S., Mobius-Winkler, S., et al. (2005). Impact of regular physical activity on the NAD(P)H oxidase and angiotensin receptor system in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 111(5), 555-562.
- Adler, A. I., Stratton, I. M., Neil, H. A., Yudkin, J. S., Matthews, D. R., Cull, C. A., et al. (2000). Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *Bmj*, 321(7258), 412-419.
- Agurs-Collins, T. D., Kumanyika, S. K., Ten Have, T. R., & Adams-Campbell, L. L. (1997). A randomized controlled trial of weight reduction and exercise for diabetes management in older African-American subjects. *Diabetes Care*, 20(10), 1503-1511.
- Ahmed, N., Babaei-Jadidi, R., Howell, S. K., Beisswenger, P. J., & Thornalley, P. J. (2005). Degradation products of proteins damaged by glycation, oxidation and nitration in clinical type 1 diabetes. *Diabetologia*, 48(8), 1590-1603.
- Akerblom, H. K., Virtanen, S. M., Ilonen, J., Savilahti, E., Vaarala, O., Reunanen, A., et al. (2005). Dietary manipulation of beta cell autoimmunity in infants at increased risk of type 1 diabetes: a pilot study. *Diabetologia*, 48(5), 829-837.
- Alam, S., Stolinski, M., Pentecost, C., Boroujerdi, M. A., Jones, R. H., Sonksen, P. H., et al. (2004). The effect of a six-month exercise program on very low-density lipoprotein apolipoprotein B secretion in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(2), 688-694.
- Alberti, K. G., Zimmet, P., & Shaw, J. (2005). The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*, 366(9491), 1059-1062.
- Albright, A., Franz, M., Hornsby, G., Kriska, A., Marrero, D., Ullrich, I., et al. (2000). Exercise and type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc*, 1, 1345-1360.
- Alexander, C. M., Landsman, P. B., Teutsch, S. M., & Haffner, S. M. (2003). NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*, 52(5), 1210-1214.
- American Diabetes Association. (1989). Role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care*, 12(8), 573-579.
- American Diabetes Association. (1997). Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 20(7), 1183-1197.
- American Diabetes Association. (2000). Type 2 Diabetes in Children and Adolescents. *Diabetes Care*, 23(3), 381-389.

- American Diabetes Association. (2007). Standards of medical care in diabetes-2007. *Diabetes Care*, 30 Suppl 1, S4-S41.
- American Diabetes Association. (2008). Economic costs of diabetes in the U.S. In 2007. *Diabetes Care*, 31(3), 596-615.
- Andersen, H., Nielsen, S., Mogensen, C. E., & Jakobsen, J. (2004). Muscle strength in type 2 diabetes. *Diabetes*, 53(6), 1543-1548.
- Anderson, K. M., Castelli, W. P., & Levy, D. (1987). Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. *JAMA*, 257(16), 2176-2180.
- Armstrong, D. G., Lavery, L. A., & Harkless, L. B. (1998). Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care*, 21(5), 855-859.
- Aronson, D., & Rayfield, E. (2002). How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular mechanisms. *Cardiovascular Diabetology*, 1, 1.
- Arora, E., Shenoy, S., & Sandhu, J. S. (2009). Effects of resistance training on metabolic profile of adults with type 2 diabetes. *Indian J Med Res*, 129(5), 515-519.
- Atkinson, M. A., & Eisenbarth, G. S. (2001). Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet*, 358(9277), 221-229.
- Austin, M. A., King, M. C., Vranizan, K. M., & Krauss, R. M. (1990). Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation*, 82(2), 495-506.
- Bailey, C. J., & Turner, R. C. (1996). Metformin. *N Engl J Med*, 334(9), 574-579.
- Balducci, S., Iacobellis, G., Parisi, L., Di Biase, N., Calandriello, E., Leonetti, F., et al. (2006). Exercise training can modify the natural history of diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications*, 20(4), 216-223.
- Balducci, S., Leonetti, F., Di Mario, U., & Fallucca, F. (2004). Is a long-term aerobic plus resistance training program feasible for and effective on metabolic profiles in type 2 diabetic patients? *Diabetes Care*, 27(3), 841-842.
- Balkau, B., & Charles, M. A. (1999). Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*, 16(5), 442-443.
- Bardsley, J. K., & Want, L. L. (2004). Overview of diabetes. *Crit Care Nurs Q*, 27(2), 106-112.
- Basta, G., Lazzerini, G., Massaro, M., Simoncini, T., Tanganelli, P., Fu, C., et al. (2002). Advanced glycation end products activate endothelium through signal-transduction receptor RAGE: a mechanism for amplification of inflammatory responses. *Circulation*, 105(7), 816-822.
- Basu, A., Close, C. F., Jenkins, D., Krentz, A. J., Nattrass, M., & Wright, A. D. (1993). Persisting mortality in diabetic ketoacidosis. *Diabet Med*, 10(3), 282-284.
- Baynes, J. W. (1991). Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes*, 40(4), 405-412.
- Baynes, J. W., & Thorpe, S. R. (1999). Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. *Diabetes*, 48(1), 1-9.

- Beck-Nielsen, H., Vaag, A., Poulsen, P., & Gaster, M. (2003). Metabolic and genetic influence on glucose metabolism in type 2 diabetic subjects--experiences from relatives and twin studies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 17(3), 445-467.
- Beisswenger, P. J., Moore, L. L., Brinck-Johnsen, T., & Curphey, T. J. (1993). Increased collagen-linked pentosidine levels and advanced glycosylation end products in early diabetic nephropathy. *J Clin Invest*, 92(1), 212-217.
- Bensal, P., & Wang, Q. (2008). Insulin as a physiological modulator of glucagon secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab*.
- Bergman, R. N., Ider, Y. Z., Bowden, C. R., & Cobelli, C. (1979). Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol*, 236(6), E667-677.
- Berneis, K. K., & Krauss, R. M. (2002). Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res*, 43(9), 1363-1379.
- Best, J. D., Judzewitsch, R. G., Pfeifer, M. A., Beard, J. C., Halter, J. B., & Porte, D., Jr. (1982). The effect of chronic sulfonylurea therapy on hepatic glucose production in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes*, 31(4 Pt 1), 333-338.
- Bierman, E. L. (1992). George Lyman Duff Memorial Lecture. Atherogenesis in diabetes. *Arterioscler Thromb*, 12(6), 647-656.
- Bisquolo, V. A., Cardoso, C. G., Jr., Ortega, K. C., Gusmao, J. L., Tinucci, T., Negrao, C. E., et al. (2005). Previous exercise attenuates muscle sympathetic activity and increases blood flow during acute euglycemic hyperinsulinemia. *J Appl Physiol*, 98(3), 866-871.
- Bjorgaas, M. R., Vik, J. T., Stolen, T., Lydersen, S., & Grill, V. (2008). Regular use of pedometer does not enhance beneficial outcomes in a physical activity intervention study in type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 57(5), 605-611.
- Bjornholm, M., & Zierath, J. R. (2005). Insulin signal transduction in human skeletal muscle: identifying the defects in Type II diabetes. *Biochem Soc Trans*, 33(Pt 2), 354-357.
- Bjornholt, J. V., Erikssen, G., Liestol, K., Jervell, J., Thaulow, E., & Erikssen, J. (2000). Type 2 Diabetes and Maternal Family History. An impact beyond slow glucose removal rate and fasting hyperglycemia in low-risk individuals? Results from 22.5 years of follow-up of healthy nondiabetic men. *Diabetes Care*, 23(9), 1255-1259.
- Blake, D. R., Meigs, J. B., Muller, D. C., Najjar, S. S., Andres, R., & Nathan, D. M. (2004). Impaired glucose tolerance, but not impaired fasting glucose, is associated with increased levels of coronary heart disease risk factors: results from the Baltimore Longitudinal Study on Aging. *Diabetes*, 53(8), 2095-2100.
- Bloomgarden, Z. (2002). Obesity, Hypertension, and Insulin Resistance. *Diabetes Care*, 25(11), 2088-2097.
- Bloomgarden, Z. T. (2008). Diabetic nephropathy. *Diabetes Care*, 31(4), 823-827.
- Boden, G., Chen, X., Ruiz, J., White, J. V., & Rossetti, L. (1994). Mechanisms of fatty acid-induced inhibition of glucose uptake. *J Clin Invest*, 93(6), 2438-2446.
- Bonora, E., Formentini, G., Calcaterra, F., Lombardi, S., Marini, F., Zenari, L., et al. (2002). HOMA-estimated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects: prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabetes Care*, 25(7), 1135-1141.

- Bonora, E., Kiechl, S., Willeit, J., Oberhollenzer, F., Egger, G., Targher, G., et al. (1998). Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes*, 47(10), 1643-1649.
- Bonora, E., Targher, G., Alberiche, M., Bonadonna, R. C., Zenere, M. B., Saggiani, F., et al. (2001). Intracellular partition of plasma glucose disposal in hypertensive and normotensive subjects with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(5), 2073-2079.
- Borges, R. L., Ribeiro-Filho, F. F., Carvalho, K. M., & Zanella, M. T. (2007). [Impact of weight loss on adipocytokines, C-reactive protein and insulin sensitivity in hypertensive women with central obesity]. *Arq Bras Cardiol*, 89(6), 409-414.
- Boudou, P., de Kerviler, E., Erlich, D., Vexiau, P., & Gautier, J. F. (2001). Exercise training-induced triglyceride lowering negatively correlates with DHEA levels in men with type 2 diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 25(8), 1108-1112.
- Boudou, P., De Kerviler, E., Vexiau, P., Fiet, J., Cathelineau, G., & Gautier, J. (2000). Effects of a single bout of exercise and exercise training on steroid levels in middle-aged type 2 diabetic men: relationship to abdominal adipose tissue distribution and metabolic status. *Diabetes Metab*, 26(6), 450-457.
- Boule, N. G., Haddad, E., Kenny, G. P., Wells, G. A., & Sigal, R. J. (2001). Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *Jama*, 286(10), 1218-1227.
- Boule, N. G., Kenny, G. P., Haddad, E., Wells, G. A., & Sigal, R. J. (2003). Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 46(8), 1071-1081.
- Boule, N. G., Weisnagel, S. J., Lakka, T. A., Tremblay, A., Bergman, R. N., Rankinen, T., et al. (2005). Effects of exercise training on glucose homeostasis: the HERITAGE Family Study. *Diabetes Care*, 28(1), 108-114.
- Brooks, N., Layne, J. E., Gordon, P. L., Roubenoff, R., Nelson, M. E., & Castaneda-Sceppa, C. (2007). Strength training improves muscle quality and insulin sensitivity in Hispanic older adults with type 2 diabetes. *Int J Med Sci*, 4(1), 19-27.
- Brown, T. M., Vaidya, D., Rogers, W. J., Waters, D. D., Howard, B. V., Tardif, J. C., et al. (2008). Does prevalence of the metabolic syndrome in women with coronary artery disease differ by the ATP III and IDF criteria? *J Womens Health (Larchmt)*, 17(5), 841-847.
- Bruce, C. R., & Hawley, J. A. (2004). Improvements in insulin resistance with aerobic exercise training: a lipocentric approach. *Med Sci Sports Exerc*, 36(7), 1196-1201.
- Bruce, C. R., Kriketos, A. D., Cooney, G. J., & Hawley, J. A. (2004). Disassociation of muscle triglyceride content and insulin sensitivity after exercise training in patients with Type 2 diabetes. *Diabetologia*, 47(1), 23-30.
- Brun, J. F., Bordenave, S., Mercier, J., Jaussent, A., Picot, M. C., & Prefaut, C. (2008). Cost-sparing effect of twice-weekly targeted endurance training in type 2 diabetics: A one-year controlled randomized trial. *Diabetes Metab*, 34(3), 258-265.
- Bucala, R., Makita, Z., Koschinsky, T., Cerami, A., & Vlassara, H. (1993). Lipid advanced glycosylation: pathway for lipid oxidation in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 90(14), 6434-6438.
- Bucala, R., Mitchell, R., Arnold, K., Innerarity, T., Vlassara, H., & Cerami, A. (1995). Identification of the major site of apolipoprotein B modification by advanced glycosylation end products blocking uptake by the low density lipoprotein receptor. *J Biol Chem*, 270(18), 10828-10832.

- Buchanan, T. A., Xiang, A. H., Peters, R. K., Kjos, S. L., Marroquin, A., Goico, J., et al. (2002). Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. *Diabetes*, 51(9), 2796-2803.
- Burke, J. P., Williams, K., Haffner, S. M., Villalpando, C. G., & Stern, M. P. (2001). Elevated incidence of type 2 diabetes in San Antonio, Texas, compared with that of Mexico City, Mexico. *Diabetes Care*, 24(9), 1573-1578.
- Buzzetti, R., Quattrocchi, C. C., & Nistico, L. (1998). Dissecting the genetics of type 1 diabetes: relevance for familial clustering and differences in incidence. *Diabetes Metab Rev*, 14(2), 111-128.
- Caballero, A. E., Arora, S., Saouaf, R., Lim, S. C., Smakowski, P., Park, J. Y., et al. (1999). Microvascular and Macrovascular Reactivity Is Reduced in Subjects at Risk for Type 2 Diabetes. *Diabetes*, 48, 1856-1862.
- Cameron, A. J., Magliano, D. J., Zimmet, P. Z., Welborn, T., & Shaw, J. E. (2007). The metabolic syndrome in Australia: prevalence using four definitions. *Diabetes Res Clin Pract*, 77(3), 471-478.
- Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. (2008). Physical Activity and Diabetes. *Can J Diabetes*, 27(S1), S37-S39.
- Canadian Diabetes Association. (2008). 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes*, 27(S1), S37-S39.
- Caputo, G. M., Cavanagh, P. R., Ulbrecht, J. S., Gibbons, G. W., & Karchmer, A. W. (1994). Assessment and management of foot disease in patients with diabetes. *N Engl J Med*, 331(13), 854-860.
- Carmassi, F., Morale, M., Puccetti, R., De Negri, F., Monzani, F., Navalesi, R., et al. (1992). Coagulation and fibrinolytic system impairment in insulin dependent diabetes mellitus. *Thromb Res*, 67(6), 643-654.
- Carter, J. S., Pugh, J. A., & Monterrosa, A. (1996). Non-insulin-dependent diabetes mellitus in minorities in the United States. *Ann Intern Med*, 125(3), 221-232.
- Caslake, M. J., & Packard, C. J. (2003). Lipoprotein-associated phospholipase A2 (platelet-activating factor acetylhydrolase) and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol*, 14(4), 347-352.
- Castaneda, C., Layne, J. E., Munoz-Orians, L., Gordon, P. L., Walsmith, J., Foldvari, M., et al. (2002). A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 25(12), 2335-2341.
- Castelli, W. P. (1988). Cardiovascular disease in women. *Am J Obstet Gynecol*, 158(6 Pt 2), 1553-1560, 1566-1557.
- Cauza, E., Hanusch-Enserer, U., Strasser, B., Kostner, K., Dunky, A., & Haber, P. (2006). The metabolic effects of long term exercise in Type 2 Diabetes patients. *Wien Med Wochenschr*, 156(17-18), 515-519.
- Cauza, E., Hanusch-Enserer, U., Strasser, B., Ludvik, B., Metz-Schimmerl, S., Pacini, G., et al. (2005). The relative benefits of endurance and strength training on the metabolic factors and muscle function of people with type 2 diabetes mellitus. *Arch Phys Med Rehabil*, 86(8), 1527-1533.
- Cauza, E., Strehlow, C., Metz-Schimmerl, S., Strasser, B., Hanusch-Enserer, U., Kostner, K., et al. (2009). Effects of progressive strength training on muscle mass in type 2 diabetes

mellitus patients determined by computed tomography. *Wien Med Wochenschr*, 159(5-6), 141-147.

Cavallero, E., Piolot, A., & Jacotot, B. (1995). Postprandial lipoprotein clearance in type 2 diabetes: fenofibrate effects. *Diabete Metab*, 21(2), 118-120.

Chapman, M. J. (2007). Metabolic syndrome and type 2 diabetes: lipid and physiological consequences. *Diab Vasc Dis Res*, 4 Suppl 3, S5-8.

Cheung, B. M., Ong, K. L., Man, Y. B., Wong, L. Y., Lau, C. P., & Lam, K. S. (2006). Prevalence of the metabolic syndrome in the United States National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002 according to different defining criteria. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 8(8), 562-570.

Chiasson, J. L., Josse, R. G., Gomis, R., Hanefeld, M., Karasik, A., & Laakso, M. (2002). Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*, 359(9323), 2072-2077.

Chibber, R., Molinatti, P. A., Wong, J. S., Mirlees, D., & Kohner, E. M. (1994). The effect of aminoguanidine and tolrestat on glucose toxicity in bovine retinal capillary pericytes. *Diabetes*, 43(6), 758-763.

Chisolm, G. M., 3rd, Hazen, S. L., Fox, P. L., & Cathcart, M. K. (1999). The oxidation of lipoproteins by monocytes-macrophages. Biochemical and biological mechanisms. *J Biol Chem*, 274(37), 25959-25962.

Chobanian, A. V., Bakris, G. L., Black, H. R., Cushman, W. C., Green, L. A., Izzo, J. L., Jr., et al. (2003). The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*, 289(19), 2560-2572.

Church, T. S., LaMonte, M. J., Barlow, C. E., & Blair, S. N. (2005). Cardiorespiratory fitness and body mass index as predictors of cardiovascular disease mortality among men with diabetes. *Arch Intern Med*, 165(18), 2114-2120.

Churchill, A. J., Carter, J. G., Ramsden, C., Turner, S. J., Yeung, A., Brenchley, P. E., et al. (2008). VEGF polymorphisms are associated with severity of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 49(8), 3611-3616.

Cines, D. B., Pollak, E. S., Buck, C. A., Loscalzo, J., Zimmerman, G. A., McEver, R. P., et al. (1998). Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood*, 91(10), 3527-3561.

Claiborn, K. C., & Stoffers, D. A. (2008). Toward a cell-based cure for diabetes: advances in production and transplant of beta cells. *Mt Sinai J Med*, 75(4), 362-371.

Colberg, S. (2003). *Atividade física e diabetes*. Barueri: Manole.

Combs, T. P., Berg, A. H., Obici, S., Scherer, P. E., & Rossetti, L. (2001). Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J Clin Invest*, 108(12), 1875-1881.

Congdon, N. G., Friedman, D. S., & Lietman, T. (2003). Important causes of visual impairment in the world today. *JAMA*, 290(15), 2057-2060.

Conroy, R. M., Pyorala, K., Fitzgerald, A. P., Sans, S., Menotti, A., De Backer, G., et al. (2003). Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*, 24(11), 987-1003.

- Costa, J. V., & Duarte, J. S. (2006). [Adipose tissue and adipokines]. *Acta Med Port*, 19(3), 251-256.
- Coughlan, B. J., & Sorrentino, M. J. (2000). Does hypertriglyceridemia increase risk for CAD? Growing evidence suggests it plays a role. *Postgrad Med*, 108(7), 77-84.
- Coulston, A. M., & Peragallo-Dittko, V. (2004). Insulin resistance syndrome: a potent culprit in cardiovascular disease. *J Am Diet Assoc*, 104(2), 176-179.
- Cuff, D. J., Meneilly, G. S., Martin, A., Ignaszewski, A., Tildesley, H. D., & Frohlich, J. J. (2003). Effective exercise modality to reduce insulin resistance in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 26(11), 2977-2982.
- Dandona, P., Weinstock, R., Thusu, K., Abdel-Rahman, E., Aljada, A., & Wadden, T. (1998). Tumor necrosis factor-alpha in sera of obese patients: fall with weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*, 83(8), 2907-2910.
- Davies, J. L., Kawaguchi, Y., Bennett, S. T., Copeman, J. B., Cordell, H. J., Pritchard, L. E., et al. (1994). A genome-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes. *Nature*, 371(6493), 130-136.
- DCCT Research Group. (1993). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*, 329(14), 977-986.
- DCCT Research Group. (1995). Effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ann Neurol*, 38(6), 869-880.
- De Backer, G., Ambrosioni, E., Borch-Johnsen, K., Brotons, C., Cifkova, R., Dallongeville, J., et al. (2003). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*, 24(17), 1601-1610.
- De Filippis, E., Cusi, K., Ocampo, G., Berria, R., Buck, S., Consoli, A., et al. (2006). Exercise-induced improvement in vasodilatory function accompanies increased insulin sensitivity in obesity and type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 91(12), 4903-4910.
- de la Sierra, A., & Ruilope, L. M. (2007). Management of cardiovascular risk factors in patients with metabolic syndrome. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, 5(3), 209-214.
- DECODE Study Group. (1999). Consequences of the new diagnostic criteria for diabetes in older men and women. *Diabetes Care*, 22(10), 1667-1671.
- DECODE Study Group. (2003). Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care*, 26(3), 688-696.
- DeFronzo, R. A., Bonadonna, R. C., & Ferrannini, E. (1992). Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. *Diabetes Care*, 15(3), 318-368.
- DeFronzo, R. A., Gunnarsson, R., Bjorkman, O., Olsson, M., & Wahren, J. (1985). Effects of insulin on peripheral and splanchnic glucose metabolism in noninsulin-dependent (type II) diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 76(1), 149-155.
- DeFronzo, R. A., Tobin, J. D., & Andres, R. (1979). Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*, 237(3), E214-223.

- Dekker, M. J., Lee, S., Hudson, R., Kilpatrick, K., Graham, T. E., Ross, R., et al. (2007). An exercise intervention without weight loss decreases circulating interleukin-6 in lean and obese men with and without type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 56(3), 332-338.
- Dela, F., Larsen, J. J., Mikines, K. J., Ploug, T., Petersen, L. N., & Galbo, H. (1995). Insulin-stimulated muscle glucose clearance in patients with NIDDM. Effects of one-legged physical training. *Diabetes*, 44(9), 1010-1020.
- Denton, K. M., Fennessy, P. A., Alcorn, D., & Anderson, W. P. (1992). Morphometric analysis of the actions of angiotensin II on renal arterioles and glomeruli. *Am J Physiol*, 262(3 Pt 2), F367-372.
- Despres, J. P., Lamarche, B., Mauriege, P., Cantin, B., Dagenais, G. R., Moorjani, S., et al. (1996). Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med*, 334(15), 952-957.
- Despres, J. P., Moorjani, S., Tremblay, A., Poehlman, E. T., Lupien, P. J., Nadeau, A., et al. (1988). Heredity and changes in plasma lipids and lipoproteins after short-term exercise training in men. *Arteriosclerosis*, 8(4), 402-409.
- DeWitt, D. E., & Hirsch, I. B. (2003). Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *JAMA*, 289(17), 2254-2264.
- Di Loreto, C., Fanelli, C., Lucidi, P., Murdolo, G., De Cicco, A., Parlanti, N., et al. (2005). Make your diabetic patients walk: long-term impact of different amounts of physical activity on type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 28(6), 1295-1302.
- DiPietro, L., Dziura, J., Yeckel, C. W., & Neufer, P. D. (2006). Exercise and improved insulin sensitivity in older women: evidence of the enduring benefits of higher intensity training. *J Appl Physiol*, 100(1), 142-149.
- Dresner, A., Laurent, D., Marcucci, M., Griffin, M. E., Dufour, S., Cline, G. W., et al. (1999). Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. *J Clin Invest*, 103(2), 253-259.
- Duarte, R. (2002). *Diabetologia clínica* (3ª ed.). Lisboa: LIDEL.
- Duncan, B. B., Schmidt, M. I., Pankow, J. S., Ballantyne, C. M., Couper, D., Vigo, A., et al. (2003). Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes*, 52(7), 1799-1805.
- Dunstan, D. W., Daly, R. M., Owen, N., Jolley, D., De Courten, M., Shaw, J., et al. (2002). High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 25(10), 1729-1736.
- Dunstan, D. W., Puddey, I. B., Beilin, L. J., Burke, V., Morton, A. R., & Stanton, K. G. (1998). Effects of a short-term circuit weight training program on glycaemic control in NIDDM. *Diabetes Res Clin Pract*, 40(1), 53-61.
- Durrington, P. N. (1992). Is insulin atherogenic? *Diabet Med*, 9(7), 597-600.
- Dyck, P. J., Karnes, J. L., O'Brien, P. C., Litchy, W. J., Low, P. A., & Melton, L. J., 3rd. (1992). The Rochester Diabetic Neuropathy Study: reassessment of tests and criteria for diagnosis and staged severity. *Neurology*, 42(6), 1164-1170.
- Dyck, P. J., Kratz, K. M., Karnes, J. L., Litchy, W. J., Klein, R., Pach, J. M., et al. (1993). The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*, 43(4), 817-824.

- Eftimovska, N., Stojceva-Taneva, O., & Polenakovic, M. (2008). Slow progression of chronic kidney disease and what it is associated with. *Prilozi*, 29(1), 153-165.
- El-Atat, F., McFarlane, S. I., & Sowers, J. R. (2004). Diabetes, hypertension, and cardiovascular derangements: pathophysiology and management. *Curr Hypertens Rep*, 6(3), 215-223.
- Ellemann, K., Soerensen, J. N., Pedersen, L., Edsberg, B., & Andersen, O. O. (1984). Epidemiology and treatment of diabetic ketoacidosis in a community population. *Diabetes Care*, 7(6), 528-532.
- Engeli, S., Feldpausch, M., Gorzelniak, K., Hartwig, F., Heintze, U., Janke, J., et al. (2003). Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. *Diabetes*, 52(4), 942-947.
- Eriksson, J. G. (1999). Exercise and the treatment of type 2 diabetes mellitus. An update. *Sports Med*, 27(6), 381-391.
- Eriksson, J., Lindstrom, J., Valle, T., Aunola, S., Hamalainen, H., Ilanne-Parikka, P., et al. (1999). Prevention of Type II diabetes in subjects with impaired glucose tolerance: the Diabetes Prevention Study (DPS) in Finland. Study design and 1-year interim report on the feasibility of the lifestyle intervention programme. *Diabetologia*, 42(7), 793-801.
- Eriksson, J., Taimela, S., Eriksson, K., Parviainen, S., Peltonen, J., & Kujala, U. (1997). Resistance training in the treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Int J Sports Med*, 18(4), 242-246.
- Esteves, J., Laranjeira, A. F., Roggia, M. F., Dalpizol, M., Scocco, C., Kramer, C. K., et al. (2008). [Diabetic retinopathy risk factors]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 52(3), 431-441.
- Estudo da prevalência da diabetes em Portugal. (2009). Estudo da prevalência da diabetes em Portugal. *Direcção geral da saúde*, disponível em <http://www.portaldasaude.pt/portal/conteudos/a+saude+em+portugal/noticias/arquivo/2009/3/diabetes.htm>
- EUROASPIRE Study group. (1997). A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. *Eur Heart J*, 18(10), 1569-1582.
- Ewing, D. J., Campbell, I. W., & Clarke, B. F. (1976). Mortality in diabetic autonomic neuropathy. *Lancet*, 1(7960), 601-603.
- Fagard, R. H. (2006). Exercise is good for your blood pressure: effects of endurance training and resistance training. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 33(9), 853-856.
- Faich, G. A., Fishbein, H. A., & Ellis, S. E. (1983). The epidemiology of diabetic acidosis: a population-based study. *Am J Epidemiol*, 117(5), 551-558.
- Fang, Z. Y., Sharman, J., Prins, J. B., & Marwick, T. H. (2005). Determinants of exercise capacity in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 28(7), 1643-1648.
- Faradji, V., & Sotelo, J. (1990). Low serum levels of nerve growth factor in diabetic neuropathy. *Acta Neurol Scand*, 81(5), 402-406.
- Feingold, K. R., Grunfeld, C., Pang, M., Doerrler, W., & Krauss, R. M. (1992). LDL subclass phenotypes and triglyceride metabolism in non-insulin-dependent diabetes. *Arterioscler Thromb*, 12(12), 1496-1502.
- Felig, P., Sherwin, R. S., Soman, V., Wahren, J., Hendler, R., Sacca, L., et al. (1979). Hormonal interactions in the regulation of blood glucose. *Recent Prog Horm Res*, 35, 501-532.

- Felig, P., Wahren, J., & Hendler, R. (1978). Influence of maturity-onset diabetes on splanchnic glucose balance after oral glucose ingestion. *Diabetes*, 27(2), 121-126.
- Fenicchia, L. M., Kanaley, J. A., Azevedo, J. L., Jr., Miller, C. S., Weinstock, R. S., Carhart, R. L., et al. (2004). Influence of resistance exercise training on glucose control in women with type 2 diabetes. *Metabolism*, 53(3), 284-289.
- Folsom, A. R., Szklo, M., Stevens, J., Liao, F., Smith, R., & Eckfeldt, J. H. (1997). A prospective study of coronary heart disease in relation to fasting insulin, glucose, and diabetes. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Care*, 20(6), 935-942.
- Ford, E. S. (2005). Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care*, 28(11), 2745-2749.
- Ford, E. S., & Herman, W. H. (1995). Leisure-time physical activity patterns in the U.S. diabetic population. Findings from the 1990 National Health Interview Survey--Health Promotion and Disease Prevention Supplement. *Diabetes Care*, 18(1), 27-33.
- Ford, E. S., Bergmann, M. M., Kroger, J., Schienkiewitz, A., Weikert, C., & Boeing, H. (2009). Healthy Living Is the Best Revenge: Findings From the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition-Potsdam Study. *Arch Intern Med*, 169(15), 1355-1362.
- Forster, W., Beitz, J., & Hoffmann, P. (1980). Stimulation and inhibition of PG12 synthetase activity by phospholipids (PL), cholesterol esters (CE), unesterified fatty acids (UFA) and lipoproteins (LDL and HDL). *Artery*, 8(5), 494-500.
- Foster, D. W., & McGarry, J. D. (1983). The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med*, 309(3), 159-169.
- Frank, R. N. (1991). On the pathogenesis of diabetic retinopathy. A 1990 update. *Ophthalmology*, 98(5), 586-593.
- Frayn, K. N. (2001). Adipose tissue and the insulin resistance syndrome. *Proc Nutr Soc*, 60(3), 375-380.
- Frier, B. M. (2008). How hypoglycaemia can affect the life of a person with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*, 24(2), 87-92.
- Fritz, T., & Rosenqvist, U. (2001). Walking for exercise - immediate effect on blood glucose levels in type 2 diabetes. *Scand J Prim Health Care*, 19(1), 31-33.
- Fujioka, S., Matsuzawa, Y., Tokunaga, K., & Tarui, S. (1987). Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism*, 36(1), 54-59.
- Fuller, J. H., Elford, J., Goldblatt, P., & Adelstein, A. M. (1983). Diabetes mortality: new light on an underestimated public health problem. *Diabetologia*, 24(5), 336-341.
- Gaede, P., Vedel, P., Larsen, N., Jensen, G. V., Parving, H. H., & Pedersen, O. (2003). Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 348(5), 383-393.
- Gan, S. K., Kriketos, A. D., Ellis, B. A., Thompson, C. H., Kraegen, E. W., & Chisholm, D. J. (2003). Changes in aerobic capacity and visceral fat but not myocyte lipid levels predict increased insulin action after exercise in overweight and obese men. *Diabetes Care*, 26(6), 1706-1713.
- Gautier, J. F. (2004). [Physical activity as a therapeutic tool in type 2 diabetes: the rationale]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 65(1 Suppl), S44-51.

Gavin, J. R., Alberti, K. G. M. M., Davidson, M. B., DeFronzo, R. A., Drash, A., Gabbe, S. G., et al. (2003). Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 26 Suppl 1, S5-20.

Genuth, S., Alberti, K. G., Bennett, P., Buse, J., Defronzo, R., Kahn, R., et al. (2003). Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 26(11), 3160-3167.

Gerich, J. E., Lorenzi, M., Bier, D. M., Tsalikian, E., Schneider, V., Karam, J. H., et al. (1976). Effects of physiologic levels of glucagon and growth hormone on human carbohydrate and lipid metabolism. Studies involving administration of exogenous hormone during suppression of endogenous hormone secretion with somatostatin. *J Clin Invest*, 57(4), 875-884.

Ginsberg, H. N. (1991). Lipoprotein physiology in nondiabetic and diabetic states. Relationship to atherogenesis. *Diabetes Care*, 14(9), 839-855.

Giorgino, F., Laviola, L., & Leonardini, A. (2005). Pathophysiology of type 2 diabetes: Rationale for different oral antidiabetic treatment strategies. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 68(Supplement 1), S22.

Giria, J., Catarino, J., & Rocha, E. (2004). Acute coronary syndromes and other forms of coronary heart disease in the National Health Service, 1997-2001. *Rev Port Cardiol*, 23(6), 883-892.

Giugliano, D., Ceriello, A., & Esposito, K. (2008). Glucose metabolism and hyperglycemia. *Am J Clin Nutr*, 87(1), 217S-222S.

Giugliano, D., Ceriello, A., & Paolisso, G. (1996). Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care*, 19(3), 257-267.

Golay, A., & Ybarra, J. (2005). Link between obesity and type 2 diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 19(4), 649-663.

Golden, S. H., Folsom, A. R., Coresh, J., Sharrett, A. R., Szklo, M., & Brancati, F. (2002). Risk factor groupings related to insulin resistance and their synergistic effects on subclinical atherosclerosis: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes*, 51(10), 3069-3076.

Goldstein, J. L., Schrott, H. G., Hazzard, W. R., Bierman, E. L., & Motulsky, A. G. (1973). Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest*, 52(7), 1544-1568.

Gordon, D. J., Probstfield, J. L., Garrison, R. J., Neaton, J. D., Castelli, W. P., Knoke, J. D., et al. (1989). High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation*, 79(1), 8-15.

Gordon, L. A., Morrison, E. Y., McGrowder, D. A., Young, R., Fraser, Y. T., Zamora, E. M., et al. (2008). Effect of exercise therapy on lipid profile and oxidative stress indicators in patients with type 2 diabetes. *BMC Complement Altern Med*, 8, 21.

Gotto, A. M., Jr. (1998). Triglyceride as a risk factor for coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 82(9A), 22Q-25Q.

Graham, I., Atar, D., Borch-Johnsen, K., Boysen, G., Burell, G., Cifkova, R., et al. (2007). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J*, 28(19), 2375-2414.

Gregg, E. W., Gerzoff, R. B., Caspersen, C. J., Williamson, D. F., & Narayan, K. M. (2003). Relationship of walking to mortality among US adults with diabetes. *Arch Intern Med*, 163(12), 1440-1447.

Griffey, R. H., Eaton, R. P., Sibbitt, R. R., Sibbitt, W. L., Jr., & Bicknell, J. M. (1988). Diabetic neuropathy. Structural analysis of nerve hydration by magnetic resonance spectroscopy. *JAMA*, 260(19), 2872-2878.

Griffin, M. E., Marcucci, M. J., Cline, G. W., Bell, K., Barucci, N., Lee, D., et al. (1999). Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C theta and alterations in the insulin signaling cascade. *Diabetes*, 48(6), 1270-1274.

Groop, L. C. (1992). Sulfonylureas in NIDDM. *Diabetes Care*, 15(6), 737-754.

Grossman, E., Messerli, F. H., & Goldbourt, U. (2000). High blood pressure and diabetes mellitus: are all antihypertensive drugs created equal? *Arch Intern Med*, 160(16), 2447-2452.

Grundy, S. M., Brewer, H. B., Jr., Cleeman, J. I., Smith, S. C., Jr., & Lenfant, C. (2004). Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*, 109(3), 433-438.

Gu, L., Hagiwara, S., Fan, Q., Tanimoto, M., Kobata, M., Yamashita, M., et al. (2006). Role of receptor for advanced glycation end-products and signalling events in advanced glycation end-product-induced monocyte chemoattractant protein-1 expression in differentiated mouse podocytes. *Nephrol Dial Transplant*, 21(2), 299-313.

Hadi, H. A., & Suwaidi, J. A. (2007). Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manag*, 3(6), 853-876.

Haffner, S. M., D'Agostino, R., Jr., Mykkanen, L., Tracy, R., Howard, B., Rewers, M., et al. (1999). Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. Relationship to cardiovascular risk factors: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care*, 22(4), 562-568.

Hale, P. J., Nattrass, M., Silverman, S. H., Sennit, C., Perkins, C. M., Uden, A., et al. (1987). Peripheral nerve concentrations of glucose, fructose, sorbitol and myoinositol in diabetic and non-diabetic patients. *Diabetologia*, 30(7), 464-467.

Hall, J. E., Brands, M. W., Mizelle, H. L., Gaillard, C. A., & Hildebrandt, D. A. (1991). Chronic intrarenal hyperinsulinemia does not cause hypertension. *Am J Physiol*, 260(5 Pt 2), F663-669.

Hammes, H. P., Martin, S., Federlin, K., Geisen, K., & Brownlee, M. (1991). Aminoguanidine treatment inhibits the development of experimental diabetic retinopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 88(24), 11555-11558.

Hanefeld, M., Cagatay, M., Petrowitsch, T., Neuser, D., Petzinna, D., & Rupp, M. (2004). Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J*, 25(1), 10-16.

Hanefeld, M., Fischer, S., Julius, U., Schulze, J., Schwanebeck, U., Schmechel, H., et al. (1996). Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia*, 39(12), 1577-1583.

Harris, M. I. (1993). Undiagnosed NIDDM: clinical and public health issues. *Diabetes Care*, 16(4), 642-652.

Harris, M. I. (1995). Epidemiologic studies on the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Clin Invest Med*, 18(4), 231-239.

Hartman, I. (2008). Insulin Analogs: Impact on Treatment Success, Satisfaction, Quality of Life, and Adherence. *Clin Med Res*.

- Haskell, W. L., Lee, I. M., Pate, R. R., Powell, K. E., Blair, S. N., Franklin, B. A., et al. (2007). Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc*, 39(8), 1423-1434.
- Hayashi, T., Hirano, T., Yamamoto, T., Ito, Y., & Adachi, M. (2006). Intensive insulin therapy reduces small dense low-density lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes mellitus: relationship to triglyceride-rich lipoprotein subspecies. *Metabolism*, 55(7), 879-884.
- Hays, L. M., & Clark, D. O. (1999). Correlates of physical activity in a sample of older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 22(5), 706-712.
- He, J., Whelton, P. K., Appel, L. J., Charleston, J., & Klag, M. J. (2000). Long-term effects of weight loss and dietary sodium reduction on incidence of hypertension. *Hypertension*, 35(2), 544-549.
- Heitkamp, H. C., Wegler, S., Brehme, U., & Heinle, H. (2008). Effect of an 8-week endurance training program on markers of antioxidant capacity in women. *J Sports Med Phys Fitness*, 48(1), 113-119.
- Henriksen, E. J. (2002). Invited review: Effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance. *J Appl Physiol*, 93(2), 788-796.
- Henry, R. R. (1998). Type 2 diabetes care: the role of insulin-sensitizing agents and practical implications for cardiovascular disease prevention. *Am J Med*, 105(1A), 20S-26S.
- Henry, R. R. (2003). Insulin resistance: from predisposing factor to therapeutic target in type 2 diabetes. *Clin Ther*, 25 Suppl B, B47-63.
- Herold, K. C., Hagopian, W., Auger, J. A., Poumian-Ruiz, E., Taylor, L., Donaldson, D., et al. (2002). Anti-CD3 monoclonal antibody in new-onset type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 346(22), 1692-1698.
- Hinokio, Y., Suzuki, S., Hirai, M., Chiba, M., Hirai, A., & Toyota, T. (1999). Oxidative DNA damage in diabetes mellitus: its association with diabetic complications. *Diabetologia*, 42(8), 995-998.
- Hittel, D. S., Kraus, W. E., Tanner, C. J., Houmard, J. A., & Hoffman, E. P. (2005). Exercise training increases electron and substrate shuttling proteins in muscle of overweight men and women with the metabolic syndrome. *J Appl Physiol*, 98(1), 168-179.
- Ho, J. S., Cannaday, J. J., Barlow, C. E., Mitchell, T. L., Cooper, K. H., & FitzGerald, S. J. (2008). Relation of the number of metabolic syndrome risk factors with all-cause and cardiovascular mortality. *Am J Cardiol*, 102(6), 689-692.
- Holzer, S. E., Camerota, A., Martens, L., Cuerdon, T., Crystal-Peters, J., & Zagari, M. (1998). Costs and duration of care for lower extremity ulcers in patients with diabetes. *Clin Ther*, 20(1), 169-181.
- Honkola, A., Forsen, T., & Eriksson, J. (1997). Resistance training improves the metabolic profile in individuals with type 2 diabetes. *Acta Diabetol*, 34(4), 245-248.
- Hopkins, G. J., & Barter, P. J. (1986). Role of triglyceride-rich lipoproteins and hepatic lipase in determining the particle size and composition of high density lipoproteins. *J Lipid Res*, 27(12), 1265-1277.
- Hordern, M. D., Cooney, L. M., Beller, E. M., Prins, J. B., Marwick, T. H., & Coombes, J. S. (2008). Determinants of changes in blood glucose response to short-term exercise training in patients with Type 2 diabetes. *Clin Sci (Lond)*, 115(9), 273-281.

Hotta, K., Funahashi, T., Arita, Y., Takahashi, M., Matsuda, M., Okamoto, Y., et al. (2000). Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 20(6), 1595-1599.

Hsueh, W., Mitchell, B. D., Aburomia, R., Pollin, T., Sakul, H., Gelderehm, M. G., et al. (2000). Diabetes in the Old Order Amish. Characterization and heritability analysis of the Amish Family Diabetes Study. *Diabetes Care*, 23(5), 595-601.

Hu, F. B., Sigal, R. J., Rich-Edwards, J. W., Colditz, G. A., Solomon, C. G., Willett, W. C., et al. (1999). Walking compared with vigorous physical activity and risk of type 2 diabetes in women: a prospective study. *JAMA*, 282(15), 1433-1439.

Hu, G., Jousilahti, P., Barengo, N. C., Qiao, Q., Lakka, T. A., & Tuomilehto, J. (2005). Physical activity, cardiovascular risk factors, and mortality among Finnish adults with diabetes. *Diabetes Care*, 28(4), 799-805.

Hu, G., Qiao, Q., Tuomilehto, J., Balkau, B., Borch-Johnsen, K., & Pyorala, K. (2004). Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med*, 164(10), 1066-1076.

Hudson, B. I., & Schmidt, A. M. (2004). RAGE: a novel target for drug intervention in diabetic vascular disease. *Pharm Res*, 21(7), 1079-1086.

Hummel, M., Bonifacio, E., Schmid, S., Walter, M., Knopff, A., & Ziegler, A. G. (2004). Brief communication: early appearance of islet autoantibodies predicts childhood type 1 diabetes in offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med*, 140(11), 882-886.

Hunt, S. C., Wu, L. L., Hopkins, P. N., Stults, B. M., Kuida, H., Ramirez, M. E., et al. (1989). Apolipoprotein, low density lipoprotein subfraction, and insulin associations with familial combined hyperlipidemia. Study of Utah patients with familial dyslipidemic hypertension. *Arteriosclerosis*, 9(3), 335-344.

Hussain, A., Claussen, B., Ramachandran, A., & Williams, R. (2007). Prevention of type 2 diabetes: a review. *Diabetes Res Clin Pract*, 76(3), 317-326.

Huxley, R., Barzi, F., & Woodward, M. (2006). Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ*, 332(7533), 73-78.

Hypertension in Diabetes Study (HDS) I. (1993). Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens*, 11(3), 309-317.

Hypertension in Diabetes Study (HDS) II. (1993). Increased risk of cardiovascular complications in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens*, 11(3), 319-325.

International Diabetes Federation. (1997). A strategy for arterial risk assessment and management in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. European Arterial Risk Policy Group on behalf of the International Diabetes Federation European Region. *Diabet Med*, 14(7), 611-621.

International Diabetes Federation. (2005). The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Consult. 3 de Setembro, 2009, disponível em http://www.idf.org/webdata/docs/Metac_syndrome_def.pdf

International Diabetes Federation. (2006). *Diabetes Atlas*. Bruxelas: Internacional Diabetes Federation.

- Isomaa, B., Almgren, P., Tuomi, T., Forsen, B., Lahti, K., Nissen, M., et al. (2001). Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*, 24(4), 683-689.
- Jahromi, M. M., & Eisenbarth, G. S. (2007). Cellular and molecular pathogenesis of type 1A diabetes. *Cell Mol Life Sci*, 64(7-8), 865-872.
- Janssen, I., Heymsfield, S. B., Wang, Z. M., & Ross, R. (2000). Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. *J Appl Physiol*, 89(1), 81-88.
- Janssen, I., Katzmarzyk, P. T., & Ross, R. (2002). Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of current National Institutes of Health guidelines. *Arch Intern Med*, 162(18), 2074-2079.
- Janssen, I., Katzmarzyk, P. T., & Ross, R. (2002). Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of current National Institutes of Health guidelines. *Arch Intern Med*, 162(18), 2074-2079.
- Janssen, U., Riley, S. G., Vassiliadou, A., Floege, J., & Phillips, A. O. (2003). Hypertension superimposed on type II diabetes in Goto Kakizaki rats induces progressive nephropathy. *Kidney Int*, 63(6), 2162-2170.
- Jenkins, A. J., Rowley, K. G., Lyons, T. J., Best, J. D., Hill, M. A., & Klein, R. L. (2004). Lipoproteins and diabetic microvascular complications. *Curr Pharm Des*, 10(27), 3395-3418.
- Jensen, T. (1992). Micro-albuminuria and large vessel disease in diabetes. *J Hypertens Suppl*, 10(1), S21-24.
- Johnson, D. D., Palumbo, P. J., & Chu, C. P. (1980). Diabetic ketoacidosis in a community-based population. *Mayo Clin Proc*, 55(2), 83-88.
- Johnstone, M. T., Creager, S. J., Scales, K. M., Cusco, J. A., Lee, B. K., & Creager, M. A. (1993). Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation*, 88(6), 2510-2516.
- Jonsson, B. (2002). Revealing the cost of Type II diabetes in Europe. *Diabetologia*, 45(7), S5-12.
- Kahn, B. B., & Flier, J. S. (2000). Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*, 106(4), 473-481.
- Kalofoutis, C., Piperi, C., Zisaki, A., Singh, J., Harris, F., Phoenix, D., et al. (2006). Differences in Expression of Cardiovascular Risk Factors among Type 2 Diabetes Mellitus Patients of Different Age. *Ann NY Acad Sci*, 1084(1), 166-177.
- Kanaya, A. M., Grady, D., & Barrett-Connor, E. (2002). Explaining the sex difference in coronary heart disease mortality among patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Intern Med*, 162(15), 1737-1745.
- Kannel, W. B., & McGee, D. L. (1979). Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA*, 241(19), 2035-2038.
- Kaplan, N. M. (1989). The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med*, 149(7), 1514-1520.
- Kasajima, H., Yamagishi, S., Sugai, S., Yagihashi, N., & Yagihashi, S. (2001). Enhanced in situ expression of aldose reductase in peripheral nerve and renal glomeruli in diabetic patients. *Virchows Arch*, 439(1), 46-54.

- Keane, W. F., & Eknoyan, G. (1999). Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*, 33(5), 1004-1010.
- Keaney, J. F., Jr., & Loscalzo, J. (1999). Diabetes, oxidative stress, and platelet activation. *Circulation*, 99(2), 189-191.
- Kelley, G. A., & Kelley, K. S. (2007). Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins in adults with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized-controlled trials. *Public Health*, 121(9), 643-655.
- Kilhovd, B. K., Berg, T. J., Birkeland, K. I., Thorsby, P., & Hanssen, K. F. (1999). Serum levels of advanced glycation end products are increased in patients with type 2 diabetes and coronary heart disease. *Diabetes Care*, 22(9), 1543-1548.
- Kim, T., Chan, K. K., Dhaliwall, J. K., Huynh, N., Suen, R., Uchino, H., et al. (2005). Anti-atherogenic effect of insulin in vivo. *J Vasc Res*, 42(6), 455-462.
- King, H., & Rewers, M. (1993). Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group. *Diabetes Care*, 16(1), 157-177.
- King, H., Aubert, R. E., & Herman, W. H. (1998). Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*, 21(9), 1414-1431.
- Kip, K. E., Marroquin, O. C., Kelley, D. E., Johnson, B. D., Kelsey, S. F., Shaw, L. J., et al. (2004). Clinical importance of obesity versus the metabolic syndrome in cardiovascular risk in women: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *Circulation*, 109(6), 706-713.
- Kitabchi, A. E., Umpierrez, G. E., Murphy, M. B., Barrett, E. J., Kreisberg, R. A., Malone, J. I., et al. (2001). Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care*, 24(1), 131-153.
- Kjaer, M., Hollenbeck, C. B., Frey-Hewitt, B., Galbo, H., Haskell, W., & Reaven, G. M. (1990). Glucoregulation and hormonal responses to maximal exercise in non-insulin-dependent diabetes. *J Appl Physiol*, 68(5), 2067-2074.
- Klein, R., Klein, B. E., Moss, S. E., & Cruickshanks, K. J. (1994). The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy. XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 112(9), 1217-1228.
- Knowler, W. C., Barrett-Connor, E., Fowler, S. E., Hamman, R. F., Lachin, J. M., Walker, E. A., et al. (2002). Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*, 346(6), 393-403.
- Kohrt, W. M., Kirwan, J. P., Staten, M. A., Bourey, R. E., King, D. S., & Holloszy, J. O. (1993). Insulin resistance in aging is related to abdominal obesity. *Diabetes*, 42(2), 273-281.
- Kohut, M. L., McCann, D. A., Russell, D. W., Konopka, D. N., Cunnick, J. E., Franke, W. D., et al. (2006). Aerobic exercise, but not flexibility/resistance exercise, reduces serum IL-18, CRP, and IL-6 independent of beta-blockers, BMI, and psychosocial factors in older adults. *Brain Behav Immun*, 20(3), 201-209.
- Kontush, A., & Chapman, M. J. (2008). Why is HDL functionally deficient in type 2 diabetes? *Curr Diab Rep*, 8(1), 51-59.
- Koya, D., & King, G. L. (1998). Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes*, 47(6), 859-866.

- Krakoff, J., Funahashi, T., Stehouwer, C. D., Schalkwijk, C. G., Tanaka, S., Matsuzawa, Y., et al. (2003). Inflammatory markers, adiponectin, and risk of type 2 diabetes in the Pima Indian. *Diabetes Care*, 26(6), 1745-1751.
- Kraus, W. E., Houmard, J. A., Duscha, B. D., Knetzger, K. J., Wharton, M. B., McCartney, J. S., et al. (2002). Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med*, 347(19), 1483-1492.
- Krauss, R. M. (1998). Triglycerides and atherogenic lipoproteins: rationale for lipid management. *Am J Med*, 105(1A), 58S-62S.
- Krauss, R. M. (2004). Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 27(6), 1496-1504.
- Krentz, A. J. (2003). Lipoprotein abnormalities and their consequences for patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 5 Suppl 1, S19-27.
- Kropiewnicka, E. H., & Paczek, L. (2000). [The importance of advanced glycosylation end products in the creation and progression of atherosclerosis in non-insulin-dependent diabetes mellitus]. *Przegl Lek*, 57(5), 283-287.
- Kumada, M., Kihara, S., Sumitsuji, S., Kawamoto, T., Matsumoto, S., Ouchi, N., et al. (2003). Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 23(1), 85-89.
- Laaksonen, D., Lakka, H., Salonen, J., Niskanen, L., Rauramaa, R., & Lakka, T. (2002). Low Levels of Leisure-Time Physical Activity and Cardiorespiratory Fitness Predict Development of the Metabolic Syndrome. *Diabetes Care*, 25(9), 1612-1618.
- Lakka, H. M., Laaksonen, D. E., Lakka, T. A., Niskanen, L. K., Kumpusalo, E., Tuomilehto, J., et al. (2002). The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*, 288(21), 2709-2716.
- Lambers, S., Van Laethem, C., Van Acker, K., & Calders, P. (2008). Influence of combined exercise training on indices of obesity, diabetes and cardiovascular risk in type 2 diabetes patients. *Clinical Rehabilitation*, 22(6), 483-492.
- Lao, T. T., & Tam, K. F. (1997). Maternal serum ferritin and gestational impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*, 20(9), 1368-1369.
- Larsen, J. J., Dela, F., Kjaer, M., & Galbo, H. (1997). The effect of moderate exercise on postprandial glucose homeostasis in NIDDM patients. *Diabetologia*, 40(4), 447-453.
- Larsen, J. J., Dela, F., Madsbad, S., & Galbo, H. (1999). The effect of intense exercise on postprandial glucose homeostasis in type II diabetic patients. *Diabetologia*, 42(11), 1282-1292.
- Law, M. R., & Wald, N. J. (1994). An ecological study of serum cholesterol and ischaemic heart disease between 1950 and 1990. *Eur J Clin Nutr*, 48(5), 305-325.
- Lawlor, D. A., Ebrahim, S., & Davey Smith, G. (2004). The metabolic syndrome and coronary heart disease in older women: findings from the British Women's Heart and Health Study. *Diabet Med*, 21(8), 906-913.
- Lazarevic, G., Antic, S., Cvetkovic, T., Vlahovic, P., Tasic, I., & Stefanovic, V. (2006). A physical activity programme and its effects on insulin resistance and oxidative defense in obese male patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab*, 32(6), 583-590.

- Lee, W. L., Cheung, A. M., Cape, D., & Zinman, B. (2000). Impact of diabetes on coronary artery disease in women and men: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care*, 23(7), 962-968.
- Lehmann, R., Vokac, A., Niedermann, K., Agosti, K., & Spinass, G. A. (1995). Loss of abdominal fat and improvement of the cardiovascular risk profile by regular moderate exercise training in patients with NIDDM. *Diabetologia*, 38(11), 1313-1319.
- Lemieux, I., Pascot, A., Couillard, C., Lamarche, B., Tchernof, A., Almeras, N., et al. (2000). Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation*, 102(2), 179-184.
- Levitt, N. S., Stansberry, K. B., Wynchank, S., & Vinik, A. I. (1996). The natural progression of autonomic neuropathy and autonomic function tests in a cohort of people with IDDM. *Diabetes Care*, 19(7), 751-754.
- Lewington, S., Clarke, R., Qizilbash, N., Peto, R., & Collins, R. (2002). Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*, 360(9349), 1903-1913.
- Li, S. Y., Du, M., Dolence, E. K., Fang, C. X., Mayer, G. E., Ceylan-Isik, A. F., et al. (2005). Aging induces cardiac diastolic dysfunction, oxidative stress, accumulation of advanced glycation endproducts and protein modification. *Aging Cell*, 4(2), 57-64.
- Libby, P., Ridker, P. M., & Maseri, A. (2002). Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, 105(9), 1135-1143.
- Ligtenberg, P. C., Hoekstra, J. B., Bol, E., Zonderland, M. L., & Erkelens, D. W. (1997). Effects of physical training on metabolic control in elderly type 2 diabetes mellitus patients. *Clin Sci (Lond)*, 93(2), 127-135.
- Lim, J., Kang, H., & Stewart, K. (2004). Type 2 diabetes in Singapore: the role of exercise training for its prevention and management. *Singapore Med J*, 45(2), 62-68.
- Loimaala, A., Groundstroem, K., Rinne, M., Nenonen, A., Huhtala, H., Parkkari, J., et al. (2009). Effect of long-term endurance and strength training on metabolic control and arterial elasticity in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 103(7), 972-977.
- Loimaala, A., Huikuri, H. V., Koobi, T., Rinne, M., Nenonen, A., & Vuori, I. (2003). Exercise training improves baroreflex sensitivity in type 2 diabetes. *Diabetes*, 52(7), 1837-1842.
- Lonnrot, M., Salminen, K., Knip, M., Savola, K., Kulmala, P., Leinikki, P., et al. (2000). Enterovirus RNA in serum is a risk factor for beta-cell autoimmunity and clinical type 1 diabetes: a prospective study. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *J Med Virol*, 61(2), 214-220.
- Lundgren, C. H., Brown, S. L., Nordt, T. K., Sobel, B. E., & Fujii, S. (1996). Elaboration of type-1 plasminogen activator inhibitor from adipocytes. A potential pathogenetic link between obesity and cardiovascular disease. *Circulation*, 93(1), 106-110.
- Maillard, L. (1912). Formation dhumus et de combustibles minéraux sans intervention de l'oxygène atmosphérique, des micro-organismes, des hautes températures ou fortes pressions. *C R Acad Sci (Paris)*, 1912(154), 1554-1556.
- Maiorana, A., O'Driscoll, G., Goodman, C., Taylor, R., & Green, D. (2002). Combined aerobic and resistance exercise improves glycemic control and fitness in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 56(2), 115-123.
- Maiorana, A., O'Driscoll, G., Taylor, R., & Green, D. (2003). Exercise and the nitric oxide vasodilator system. *Sports Med*, 33(14), 1013-1035.

- Mantzoros, C. S., Moschos, S., Avramopoulos, I., Kaklamani, V., Liolios, A., Doulgerakis, D. E., et al. (1997). Leptin concentrations in relation to body mass index and the tumor necrosis factor-alpha system in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 82(10), 3408-3413.
- Marasciulo, F. L., Montagnani, M., & Potenza, M. A. (2006). Endothelin-1: the yin and yang on vascular function. *Curr Med Chem*, 13(14), 1655-1665.
- Marcus, R. L., Smith, S., Morrell, G., Addison, O., Dibble, L. E., Wahoff-Stice, D., et al. (2008). Comparison of combined aerobic and high-force eccentric resistance exercise with aerobic exercise only for people with type 2 diabetes mellitus. *Phys Ther*, 88(11), 1345-1354.
- Marfell-Jones, M., Olds, T., Stewart, A., & Carter, L. (2006). *International standards for anthropometric assessment*. Potchefstroom, South Africa: ISAK.
- Martin, M. J., Hulley, S. B., Browner, W. S., Kuller, L. H., & Wentworth, D. (1986). Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: implications from a cohort of 361,662 men. *Lancet*, 2(8513), 933-936.
- Marwick, T. H., Hordern, M. D., Miller, T., Chyun, D. A., Bertoni, A. G., Blumenthal, R. S., et al. (2009). Exercise training for type 2 diabetes mellitus: impact on cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 119(25), 3244-3262.
- Matsubara, M., Namioka, K., & Katayose, S. (2003). Decreased plasma adiponectin concentrations in women with low-grade C-reactive protein elevation. *Eur J Endocrinol*, 148(6), 657-662.
- Matthews, D. R., Hosker, J. P., Rudenski, A. S., Naylor, B. A., Treacher, D. F., & Turner, R. C. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28(7), 412-419.
- McGarry, J. D. (2002). Banting lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes*, 51(1), 7-18.
- Mendez Lopez, A. M. (2008). Restoring treatment with continuous insulin infusion pump (BICI). *Rev Enferm*, 31(6), 43-48.
- Meneghini, L. (2008). Demonstrating strategies for initiation of insulin therapy: matching the right insulin to the right patient. *Int J Clin Pract*, 62(8), 1255-1264.
- Menon, R. K., Grace, A. A., Burgoyne, W., Fonseca, V. A., James, I. M., & Dandona, P. (1992). Muscle blood flow in diabetes mellitus. Evidence of abnormality after exercise. *Diabetes Care*, 15(5), 693-695.
- Menotti, A., Keys, A., Blackburn, H., Kromhout, D., Karvonen, M., Nissinen, A., et al. (1996). Comparison of multivariate predictive power of major risk factors for coronary heart diseases in different countries: results from eight nations of the Seven Countries Study, 25-year follow-up. *J Cardiovasc Risk*, 3(1), 69-75.
- Misra, A., & Vikram, N. K. (2003). Clinical and pathophysiological consequences of abdominal adiposity and abdominal adipose tissue depots. *Nutrition*, 19(5), 457-466.
- Misra, A., Alappan, N. K., Vikram, N. K., Goel, K., Gupta, N., Mittal, K., et al. (2008). Effect of supervised progressive resistance-exercise training protocol on insulin sensitivity, glycemia, lipids, and body composition in Asian Indians with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 31(7), 1282-1287.
- Misur, I., Zarkovic, K., Barada, A., Batelja, L., Milicevic, Z., & Turk, Z. (2004). Advanced glycation endproducts in peripheral nerve in type 2 diabetes with neuropathy. *Acta Diabetol*, 41(4), 158-166.

- Mohamed-Ali, V., Goodrick, S., Rawesh, A., Katz, D. R., Miles, J. M., Yudkin, J. S., et al. (1997). Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*, 82(12), 4196-4200.
- Monnier, V. M., Vishwanath, V., Frank, K. E., Elmets, C. A., Dauchot, P., & Kohn, R. R. (1986). Relation between complications of type I diabetes mellitus and collagen-linked fluorescence. *N Engl J Med*, 314(7), 403-408.
- Montiel, M. C., Pardo, F., Rotellar, F., Valenti, V., Pastor, C., & Alvarez Cienfuegos, J. (2006). Pancreatic transplant. *An Sist Sanit Navar*, 29 Suppl 2, 113-124.
- Mori, Y. (2008). [Postprandial metabolic disorder]. *Nippon Rinsho*, 66(6), 1219-1229.
- Morran, M. P., Omenn, G. S., & Pietropaolo, M. (2008). Immunology and genetics of type 1 diabetes. *Mt Sinai J Med*, 75(4), 314-327.
- Morrish, N. J., Wang, S. L., Stevens, L. K., Fuller, J. H., & Keen, H. (2001). Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia*, 44 Suppl 2, S14-21.
- Mourier, A., Gautier, J. F., De Kerviler, E., Bigard, A. X., Villette, J. M., Garnier, J. P., et al. (1997). Mobilization of visceral adipose tissue related to the improvement in insulin sensitivity in response to physical training in NIDDM. Effects of branched-chain amino acid supplements. *Diabetes Care*, 20(3), 385-391.
- Mourot, L., Boussuges, A., Campo, P., Maunier, S., Debussche, X., & Blanc, P. (2009). Cardiovascular rehabilitation increase arterial compliance in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Diabetes Res Clin Pract*, 84(2), 138-144.
- Muller, W. A. (1998). Diabetes mellitus--long time survival. *J Insur Med*, 30(1), 17-27.
- Muniyappa, R., Montagnani, M., Koh, K. K., & Quon, M. J. (2007). Cardiovascular actions of insulin. *Endocr Rev*, 28(5), 463-491.
- Murakami, T., Arai, M., Sunada, Y., & Nakamura, A. (2006). VEGF 164 gene transfer by electroporation improves diabetic sensory neuropathy in mice. *J Gene Med*, 8(6), 773-781.
- Musey, V. C., Lee, J. K., Crawford, R., Klatka, M. A., McAdams, D., & Phillips, L. S. (1995). Diabetes in urban African-Americans. I. Cessation of insulin therapy is the major precipitating cause of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care*, 18(4), 483-489.
- Nathan, D. M., Balkau, B., Bonora, E., Borch-Johnsen, K., Buse, J. B., Colagiuri, S., et al. (2009). International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*, 32(7), 1327-1334.
- Nathan, D. M., Buse, J. B., Davidson, M. B., Heine, R. J., Holman, R. R., Sherwin, R., et al. (2006). Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*, 49(8), 1711-1721.
- National Diabetes Data Group. (1979). Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes*, 28(12), 1039-1057.
- NCEP-ATPIII. (2001). Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 285(19), 2486-2497.

NCEP-ATPIII. (2002). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*, 106(25), 3143-3421.

Nissen, S. E., & Wolski, K. (2007). Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*, 356(24), 2457-2471.

Nojima, H., Watanabe, H., Yamane, K., Kitahara, Y., Sekikawa, K., Yamamoto, H., et al. (2008). Effect of aerobic exercise training on oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 57(2), 170-176.

Nojima, H., Watanabe, H., Yamane, K., Kitahara, Y., Sekikawa, K., Yamamoto, H., et al. (2008). Effect of aerobic exercise training on oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 57(2), 170-176.

Norgren, L., Hiatt, W. R., Dormandy, J. A., Nehler, M. R., Harris, K. A., Fowkes, F. G., et al. (2007). Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 33 Suppl 1, S1-75.

Norris, S. L., Zhang, X., Avenell, A., Gregg, E., Bowman, B., Serdula, M., et al. (2004). Long-term effectiveness of lifestyle and behavioral weight loss interventions in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Am J Med*, 117(10), 762-774.

Oates, P. J. (2002). Polyol pathway and diabetic peripheral neuropathy. *Int Rev Neurobiol*, 50, 325-392.

O'Connell, A. A., & McCoach, D. B. (2004). Applications of Hierarchical Linear Models for Evaluations of Health Interventions: Demystifying the Methods and Interpretations of Multilevel Models. *Eval Health Prof*, 27(2), 119-151.

Oliveira, H. C., Cosso, R. G., Alberici, L. C., Maciel, E. N., Salerno, A. G., Dorighele, G. G., et al. (2005). Oxidative stress in atherosclerosis-prone mouse is due to low antioxidant capacity of mitochondria. *FASEB J*, 19(2), 278-280.

Orchard, T. J. (1996). The impact of gender and general risk factors on the occurrence of atherosclerotic vascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Med*, 28(4), 323-333.

Ouchi, N., Kihara, S., Arita, Y., Maeda, K., Kuriyama, H., Okamoto, Y., et al. (1999). Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*, 100(25), 2473-2476.

Ouchi, N., Kihara, S., Arita, Y., Nishida, M., Matsuyama, A., Okamoto, Y., et al. (2001). Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation*, 103(8), 1057-1063.

Ouchi, N., Kihara, S., Funahashi, T., Nakamura, T., Nishida, M., Kumada, M., et al. (2003). Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation*, 107(5), 671-674.

Pan, X. R., Li, G. W., Hu, Y. H., Wang, J. X., Yang, W. Y., An, Z. X., et al. (1997). Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*, 20(4), 537-544.

Park, S. W., Goodpaster, B. H., Strotmeyer, E. S., Kuller, L. H., Broudeau, R., Kammerer, C., et al. (2007). Accelerated loss of skeletal muscle strength in older adults with type 2 diabetes: the health, aging, and body composition study. *Diabetes Care*, 30(6), 1507-1512.

- Park, Y. W., Zhu, S., Palaniappan, L., Heshka, S., Carnethon, M. R., & Heymsfield, S. B. (2003). The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med*, 163(4), 427-436.
- Pascot, A., Lemieux, I., Prud'homme, D., Tremblay, A., Nadeau, A., Couillard, C., et al. (2001). Reduced HDL particle size as an additional feature of the atherogenic dyslipidemia of abdominal obesity. *J Lipid Res*, 42(12), 2007-2014.
- Pavkov, M. E., Hanson, R. L., Knowler, W. C., Bennett, P. H., Krakoff, J., & Nelson, R. G. (2007). Changing patterns of type 2 diabetes incidence among Pima Indians. *Diabetes Care*, 30(7), 1758-1763.
- Pedersen, T. R., Olsson, A. G., Faergeman, O., Kjekshus, J., Wedel, H., Berg, K., et al. (1998). Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation*, 97(15), 1453-1460.
- Pekkanen, J., Linn, S., Heiss, G., Suchindran, C. M., Leon, A., Rifkind, B. M., et al. (1990). Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 322(24), 1700-1707.
- Pencek, R. R., Fueger, P. T., Camacho, R. C., & Wasserman, D. H. (2005). Mobilization of glucose from the liver during exercise and replenishment afterward. *Can J Appl Physiol*, 30(3), 292-303.
- Peppia, M., Brem, H., Ehrlich, P., Zhang, J.-G., Cai, W., Li, Z., et al. (2003). Adverse Effects of Dietary Glycotoxins on Wound Healing in Genetically Diabetic Mice. *Diabetes*, 52(11), 2805-2813.
- Perry, R. E., Swamy, M. S., & Abraham, E. C. (1987). Progressive changes in lens crystallin glycation and high-molecular-weight aggregate formation leading to cataract development in streptozotocin-diabetic rats. *Exp Eye Res*, 44(2), 269-282.
- Persson, B., Edwall, L., Hanson, U., Nord, E., & Westgren, M. (1997). Insulin sensitivity and insulin response in women with gestational diabetes mellitus. *Horm Metab Res*, 29(8), 393-397.
- Pescatello, L. S., Franklin, B. A., Fagard, R., Farquhar, W. B., Kelley, G. A., & Ray, C. A. (2004). American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc*, 36(3), 533-553.
- Petersen, K. F., & Shulman, G. I. (2006). Etiology of Insulin Resistance. *Am J Med*, 119(5A), 10S-16S.
- Pinhas-Hamiel, O., Dolan, L. M., Daniels, S. R., Standiford, D., Khoury, P. R., & Zeitler, P. (1996). Increased incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus among adolescents. *J Pediatr*, 128(5 Pt 1), 608-615.
- Pischon, T., Girman, C. J., Hotamisligil, G. S., Rifai, N., Hu, F. B., & Rimm, E. B. (2004). Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA*, 291(14), 1730-1737.
- Pi-Sunyer, X., Blackburn, G., Brancati, F. L., Bray, G. A., Bright, R., Clark, J. M., et al. (2007). Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care*, 30(6), 1374-1383.
- Pittenger, G., & Vinik, A. (2003). Nerve growth factor and diabetic neuropathy. *Exp Diabetes Res*, 4(4), 271-285.

Poirier, P., Giles, T. D., Bray, G. A., Hong, Y., Stern, J. S., Pi-Sunyer, F. X., et al. (2006). Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*, 113(6), 898-918.

Polonsky, W. H., Anderson, B. J., Lohrer, P. A., Aponte, J. E., Jacobson, A. M., & Cole, C. F. (1994). Insulin omission in women with IDDM. *Diabetes Care*, 17(10), 1178-1185.

Potenza, M. A., Marasciulo, F. L., Chieppa, D. M., Brigiani, G. S., Formoso, G., Quon, M. J., et al. (2005). Insulin resistance in spontaneously hypertensive rats is associated with endothelial dysfunction characterized by imbalance between NO and ET-1 production. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 289(2), H813-822.

Praet, S. F., & van Loon, L. J. (2007). Optimizing the therapeutic benefits of exercise in Type 2 diabetes. *J Appl Physiol*, 103(4), 1113-1120.

Praet, S. F., Manders, R. J., Meex, R. C., Lieveise, A. G., Stehouwer, C. D., Kuipers, H., et al. (2006). Glycaemic instability is an underestimated problem in Type II diabetes. *Clin Sci (Lond)*, 111(2), 119-126.

Praet, S. F., van Rooij, E. S., Wijtvlief, A., Boonman-de Winter, L. J., Enneking, T., Kuipers, H., et al. (2008). Brisk walking compared with an individualised medical fitness programme for patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia*, 51(5), 736-746.

Price, T. B., Rothman, D. L., & Shulman, R. G. (1999). NMR of glycogen in exercise. *Proc Nutr Soc*, 58(4), 851-859.

Qiao, Q. (2006). Comparison of different definitions of the metabolic syndrome in relation to cardiovascular mortality in European men and women. *Diabetologia*, 49(12), 2837-2846.

Qiao, Q., Hu, G., Tuomilehto, J., Nakagami, T., Balkau, B., Borch-Johnsen, K., et al. (2003). Age- and sex-specific prevalence of diabetes and impaired glucose regulation in 11 Asian cohorts. *Diabetes Care*, 26(6), 1770-1780.

Randle, P. J., Garland, P. B., Newsholme, E. A., & Hales, C. N. (1965). The glucose fatty acid cycle in obesity and maturity onset diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci*, 131(1), 324-333.

Randle, P. J., Priestman, D. A., Mistry, S., & Halsall, A. (1994). Mechanisms modifying glucose oxidation in diabetes mellitus. *Diabetologia*, 37 Suppl 2, S155-161.

Rankinen, T., Kim, S. Y., Perusse, L., Despres, J. P., & Bouchard, C. (1999). The prediction of abdominal visceral fat level from body composition and anthropometry: ROC analysis. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 23(8), 801-809.

Rashid, S., Barrett, P. H., Uffelman, K. D., Watanabe, T., Adeli, K., & Lewis, G. F. (2002). Lipolytically modified triglyceride-enriched HDLs are rapidly cleared from the circulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 22(3), 483-487.

Rashid, S., Uffelman, K. D., & Lewis, G. F. (2002). The mechanism of HDL lowering in hypertriglyceridemic, insulin-resistant states. *J Diabetes Complications*, 16(1), 24-28.

Raudenbush, S., Bryk, A., Cheong, Y. F., & Congdon, R. (2001). *HLM 5: Hierarchical linear and nonlinear modeling*. Lincolnwood, IL: Scientific Software International Inc.

Ravid, M., Brosh, D., Ravid-Safran, D., Levy, Z., & Rachmani, R. (1998). Main risk factors for nephropathy in type 2 diabetes mellitus are plasma cholesterol levels, mean blood pressure, and hyperglycemia. *Arch Intern Med*, 158(9), 998-1004.

- Reaven, G. M. (1988). Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37(12), 1595-1607.
- Reaven, G. M. (1995). Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev*, 75(3), 473-486.
- Reaven, G. M., Lithell, H., & Landsberg, L. (1996). Hypertension and associated metabolic abnormalities--the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med*, 334(6), 374-381.
- Redondo, M. J., Yu, L., Hawa, M., Mackenzie, T., Pyke, D. A., Eisenbarth, G. S., et al. (2001). Heterogeneity of type 1 diabetes: analysis of monozygotic twins in Great Britain and the United States. *Diabetologia*, 44(3), 354-362.
- Ribeiro, I. C. D., Iborra, R. T., Neves, M., Lottenberg, S. A., Charf, A. M., Nunes, V. S., et al. (2008). HDL atheroprotection by aerobic exercise training in type 2 diabetes mellitus. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 40(5), 779-786.
- Ribisl, P. M., Lang, W., Jaramillo, S. A., Jakicic, J. M., Stewart, K. J., Bahnson, J., et al. (2007). Exercise capacity and cardiovascular/metabolic characteristics of overweight and obese individuals with type 2 diabetes: the Look AHEAD clinical trial. *Diabetes Care*, 30(10), 2679-2684.
- Richter, E. A., Turcotte, L., Hespel, P., & Kiens, B. (1992). Metabolic responses to exercise. Effects of endurance training and implications for diabetes. *Diabetes Care*, 15(11), 1767-1776.
- Roberts, W. C. (1992). Atherosclerotic risk factors – are there ten, or is there only one? *Atherosclerosis*, 97(Supplement 1), S5-S9.
- Roden, M., Price, T. B., Perseghin, G., Petersen, K. F., Rothman, D. L., Cline, G. W., et al. (1996). Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J Clin Invest*, 97(12), 2859-2865.
- Roglic, G., Unwin, N., Bennett, P. H., Mathers, C., Tuomilehto, J., Nag, S., et al. (2005). The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000. *Diabetes Care*, 28(9), 2130-2135.
- Roguin, A., Nitecki, S., Rubinstein, I., Nevo, E., Avivi, A., Levy, N. S., et al. (2003). Vascular endothelial growth factor (VEGF) fails to improve blood flow and to promote collateralization in a diabetic mouse ischemic hindlimb model. *Cardiovasc Diabetol*, 2, 18.
- Ronnemaa, T., Mattila, K., Lehtonen, A., & Kallio, V. (1986). A controlled randomized study on the effect of long-term physical exercise on the metabolic control in type 2 diabetic patients. *Acta Med Scand*, 220(3), 219-224.
- Ross, R. (1999). Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 340(2), 115-126.
- Roubenoff, R. (2001). Origins and clinical relevance of sarcopenia. *Can J Appl Physiol*, 26(1), 78-89.
- Ruggenenti, P., & Remuzzi, G. (1996). The renoprotective action of angiotensin-converting enzyme inhibitors in diabetes. *Exp Nephrol*, 4 Suppl 1, 53-60.
- Sacks, D. B., Bruns, D. E., Goldstein, D. E., Maclaren, N. K., McDonald, J. M., & Parrott, M. (2002). Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem*, 48(3), 436-472.
- Saito, Y., Yokoyama, M., Origasa, H., Matsuzaki, M., Matsuzawa, Y., Ishikawa, Y., et al. (2008). Effects of EPA on coronary artery disease in hypercholesterolemic patients with

multiple risk factors: sub-analysis of primary prevention cases from the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Atherosclerosis*, 200(1), 135-140.

Saltiel, A. R. (2000). Series introduction: the molecular and physiological basis of insulin resistance: emerging implications for metabolic and cardiovascular diseases. *J Clin Invest*, 106(2), 163-164.

Santos, A. P., Freitas, C., Rodrigues, E., Cardoso, H., Fonseca, H., Palma, I., et al. (2009). *Manual sobre insulino-resistência*: Grupo de Estudo da Insulino-Resistência (GEIR) da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo.

Sarafidis, P. A., Lasaridis, A. N., Nilsson, P. M., Pikilidou, M. I., Stafilas, P. C., Kanaki, A., et al. (2007). Validity and reproducibility of HOMA-IR, 1/HOMA-IR, QUICKI and McAuley's indices in patients with hypertension and type II diabetes. *J Hum Hypertens*, 21(9), 709-716.

Sato, Y., Nagasaki, M., Kubota, M., Uno, T., & Nakai, N. (2007). Clinical aspects of physical exercise for diabetes/metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*, 77 Suppl 1, S87-91.

Sattar, N., Gaw, A., Scherbakova, O., Ford, I., O'Reilly, D. S., Haffner, S. M., et al. (2003). Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*, 108(4), 414-419.

Sayer, A. A., Dennison, E. M., Syddall, H. E., Gilbody, H. J., Phillips, D. I., & Cooper, C. (2005). Type 2 diabetes, muscle strength, and impaired physical function: the tip of the iceberg? *Diabetes Care*, 28(10), 2541-2542.

Scandling, J. D., & Myers, B. D. (1992). Glomerular size-selectivity and microalbuminuria in early diabetic glomerular disease. *Kidney Int*, 41(4), 840-846.

Schena, F. P., & Gesualdo, L. (2005). Pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 16 Suppl 1, S30-33.

Schneider, S. H., Amorosa, L. F., Khachadurian, A. K., & Ruderman, N. B. (1984). Studies on the mechanism of improved glucose control during regular exercise in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*, 26(5), 355-360.

Segal, K. R., Edano, A., Abalos, A., Albu, J., Blando, L., Tomas, M. B., et al. (1991). Effect of exercise training on insulin sensitivity and glucose metabolism in lean, obese, and diabetic men. *J Appl Physiol*, 71(6), 2402-2411.

Sellers, E. A., & Dean, H. J. (2000). Diabetic ketoacidosis: a complication of type 2 diabetes in Canadian aboriginal youth. *Diabetes Care*, 23(8), 1202-1204.

Selvin, E., Marinopoulos, S., Berkenblit, G., Rami, T., Brancati, F. L., Powe, N. R., et al. (2004). Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*, 141(6), 421-431.

Sigal, R. J., Kenny, G. P., Boule, N. G., Wells, G. A., Prud'homme, D., Fortier, M., et al. (2007). Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 147(6), 357-369.

Sigal, R. J., Kenny, G. P., Wasserman, D. H., & Castaneda-Sceppa, C. (2004). Physical activity/exercise and type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 27(10), 2518-2539.

Silva, C. A., & Lima, W. C. (2002). Efeito Benéfico do Exercício Físico no Controle Metabólico do Diabetes Mellitus Tipo 2 à Curto Prazo. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 46(5), 550-556.

Simo, R., Carrasco, E., Garcia-Ramirez, M., & Hernandez, C. (2006). Angiogenic and antiangiogenic factors in proliferative diabetic retinopathy. *Curr Diabetes Rev*, 2(1), 71-98.

- Sims, T. J., Rasmussen, L. M., Oxlund, H., & Bailey, A. J. (1996). The role of glycation cross-links in diabetic vascular stiffening. *Diabetologia*, 39(8), 946-951.
- Singer, D. E., Nathan, D. M., Anderson, K. M., Wilson, P. W., & Evans, J. C. (1992). Association of HbA1c with prevalent cardiovascular disease in the original cohort of the Framingham Heart Study. *Diabetes*, 41(2), 202-208.
- Sjostrom, L., Lindroos, A. K., Peltonen, M., Torgerson, J., Bouchard, C., Carlsson, B., et al. (2004). Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*, 351(26), 2683-2693.
- Skarfors, E. T., Wegener, T. A., Lithell, H., & Selinus, I. (1987). Physical training as treatment for type 2 (non-insulin-dependent) diabetes in elderly men. A feasibility study over 2 years. *Diabetologia*, 30(12), 930-933.
- Skundric, D. S., & Lisak, R. P. (2003). Role of neurotrophic cytokines in development and progression of diabetic polyneuropathy: from glucose metabolism to neurodegeneration. *Exp Diabetes Res*, 4(4), 303-312.
- Smith, C. P., Firth, D., Bennett, S., Howard, C., & Chisholm, P. (1998). Ketoacidosis occurring in newly diagnosed and established diabetic children. *Acta Paediatr*, 87(5), 537-541.
- Smutok, M. A., Reece, C., Kokkinos, P. F., Farmer, C. M., Dawson, P. K., DeVane, J., et al. (1994). Effects of exercise training modality on glucose tolerance in men with abnormal glucose regulation. *Int J Sports Med*, 15(6), 283-289.
- Sniderman, A., Shapiro, S., Marpole, D., Skinner, B., Teng, B., & Kwiterovich, P. O., Jr. (1980). Association of coronary atherosclerosis with hyperapobetalipoproteinemia [increased protein but normal cholesterol levels in human plasma low density (beta) lipoproteins]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 77(1), 604-608.
- Snowling, N. J., & Hopkins, W. G. (2006). Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care*, 29(11), 2518-2527.
- Song, S. H., & Hardisty, C. A. (2008). Diagnosing metabolic syndrome in type 2 diabetes: does it matter? *QJM*, 101(6), 487-491.
- Sowers, J. R. (2004). Insulin resistance and hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 286(5), H1597-1602.
- Sowers, J. R., & Frohlich, E. D. (2004). Insulin and insulin resistance: impact on blood pressure and cardiovascular disease. *Med Clin North Am*, 88(1), 63-82.
- Sowers, J. R., Epstein, M., & Frohlich, E. D. (2001). Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension*, 37(4), 1053-1059.
- Spijkerman, A. M., Dekker, J. M., Nijpels, G., Adriaanse, M. C., Kostense, P. J., Ruwaard, D., et al. (2003). Microvascular complications at time of diagnosis of type 2 diabetes are similar among diabetic patients detected by targeted screening and patients newly diagnosed in general practice: the hoorn screening study. *Diabetes Care*, 26(9), 2604-2608.
- Spranger, J., Kroke, A., Mohlig, M., Bergmann, M. M., Ristow, M., Boeing, H., et al. (2003). Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet*, 361(9353), 226-228.
- Stamler, J., Vaccaro, O., Neaton, J. D., & Wentworth, D. (1993). Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*, 16(2), 434-444.

- Stansberry, K. B., Shapiro, S. A., Hill, M. A., McNitt, P. M., Meyer, M. D., & Vinik, A. I. (1996). Impaired peripheral vasomotion in diabetes. *Diabetes Care*, 19(7), 715-721.
- Stefan, N., Vozarova, B., Funahashi, T., Matsuzawa, Y., Weyer, C., Lindsay, R. S., et al. (2002). Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. *Diabetes*, 51(6), 1884-1888.
- Steinberger, J., & Daniels, S. (2003). Obesity, Insulin Resistance, Diabetes, and Cardiovascular Risk in Children. An American Heart Association Scientific Statement From the Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young) and the Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism). *Circulation*, 107, 1448-1453.
- Steinbrecher, U. P., & Witztum, J. L. (1984). Glucosylation of low-density lipoproteins to an extent comparable to that seen in diabetes slows their catabolism. *Diabetes*, 33(2), 130-134.
- Steiner, G. (1999). Risk factors for macrovascular disease in type 2 diabetes. Classic lipid abnormalities. *Diabetes Care*, 22 Suppl 3, C6-9.
- Stern, M. P., Williams, K., Gonzalez-Villalpando, C., Hunt, K. J., & Haffner, S. M. (2004). Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care*, 27(11), 2676-2681.
- Stevens, M. J. (1995). Nitric oxide as a potential bridge between the metabolic and vascular hypotheses of diabetic neuropathy. *Diabet Med*, 12(4), 292-295.
- Stevens, R. J., Kothari, V., Adler, A. I., & Stratton, I. M. (2001). The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond)*, 101(6), 671-679.
- Stewart, K. (2002). Exercise training and the cardiovascular consequences of type 2 diabetes and hypertension: plausible mechanisms for improving cardiovascular health. *JAMA*, 288(13), 1622-1631.
- Stolinski, M., Alam, S., Jackson, N. C., Shojaee-Moradie, F., Pentecost, C., Jefferson, W., et al. (2008). Effect of 6-month supervised exercise on low-density lipoprotein apolipoprotein B kinetics in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 57(11), 1608-1614.
- Strandberg, T. E., Tilvis, R. S., Lindberg, O., Valvanne, J., Sairanen, S., Ehnholm, C., et al. (1996). High plasma insulin is associated with lower LDL cholesterol in elderly individuals. *Atherosclerosis*, 121(2), 267-273.
- Strasser, B., Haber, P., Strehlow, C., & Cauza, E. (2008). The benefit of strength training on arterial blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus measured with ambulatory 24-hour blood pressure systems. *Wien Med Wochenschr*, 158(13-14), 379-384.
- Stratton, I. M., Adler, A. I., Neil, H. A., Matthews, D. R., Manley, S. E., Cull, C. A., et al. (2000). Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Bmj*, 321(7258), 405-412.
- Stratton, I. M., Cull, C. A., Adler, A. I., Matthews, D. R., Neil, H. A., & Holman, R. R. (2006). Additive effects of glycaemia and blood pressure exposure on risk of complications in type 2 diabetes: a prospective observational study (UKPDS 75). *Diabetologia*, 49(8), 1761-1769.
- Sugimoto, K., Nishizawa, Y., Horiuchi, S., & Yagihashi, S. (1997). Localization in human diabetic peripheral nerve of N(epsilon)-carboxymethyllysine-protein adducts, an advanced glycation endproduct. *Diabetologia*, 40(12), 1380-1387.

Sugimoto, K., Yasujima, M., & Yagihashi, S. (2008). Role of advanced glycation end products in diabetic neuropathy. *Curr Pharm Des*, 14(10), 953-961.

Summers, L. K., Fielding, B. A., Bradshaw, H. A., Ilic, V., Beysen, C., Clark, M. L., et al. (2002). Substituting dietary saturated fat with polyunsaturated fat changes abdominal fat distribution and improves insulin sensitivity. *Diabetologia*, 45(3), 369-377.

Sundquist, J., Winkleby, M. A., & Pudaric, S. (2001). Cardiovascular disease risk factors among older black, Mexican-American, and white women and men: an analysis of NHANES III, 1988-1994. Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Geriatr Soc*, 49(2), 109-116.

Taddei, S., Ghiadoni, L., Salvetti, G., Virdis, A., & Salvetti, A. (2006). [Obesity and endothelial dysfunction]. *G Ital Cardiol (Rome)*, 7(11), 715-723.

Taguchi, A., Blood, D. C., del Toro, G., Canet, A., Lee, D. C., Qu, W., et al. (2000). Blockade of RAGE-amphoterin signalling suppresses tumour growth and metastases. *Nature*, 405(6784), 354-360.

Tan, K. C., Shiu, S. W., Chow, W. S., Leng, L., Bucala, R., & Betteridge, D. J. (2006). Association between serum levels of soluble receptor for advanced glycation end products and circulating advanced glycation end products in type 2 diabetes. *Diabetologia*.

Tee, L. B., Penrose, M. A., O'Shea, J. E., Lai, C. M., Rakoczy, E. P., & Dunlop, S. A. (2008). VEGF-induced choroidal damage in a murine model of retinal neovascularisation. *Br J Ophthalmol*, 92(6), 832-838.

Tenenbaum, M., Fisman, E. Z., & Motro, M. (2003). Metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus: focus on peroxisome proliferator activated receptors (PPAR). *Cardiovascular Diabetology*, 2, 4.

Tesfamariam, B. (1994). Free radicals in diabetic endothelial cell dysfunction. *Free Radic Biol Med*, 16(3), 383-391.

Tesfaye, S., Malik, R., & Ward, J. D. (1994). Vascular factors in diabetic neuropathy. *Diabetologia*, 37(9), 847-854.

Tessier, D., Menard, J., Fulop, T., Ardilouze, J., Roy, M., Dubuc, N., et al. (2000). Effects of aerobic physical exercise in the elderly with type 2 diabetes mellitus. *Arch Gerontol Geriatr*, 31(2), 121-132.

The Diabetes Prevention Program Research Group. (1999). Design and methods for a clinical trial in the prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 22(4), 623-634.

Thomas, D. E., Elliott, E. J., & Naughton, G. A. (2006). Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*, 3, CD002968.

Tian, C., Ansari, M. J., Paez-Cortez, J., Bagley, J., Godwin, J., Donnarumma, M., et al. (2007). Induction of robust diabetes resistance and prevention of recurrent type 1 diabetes following islet transplantation by gene therapy. *J Immunol*, 179(10), 6762-6769.

Tiengo, A., & Del Prato, S. (1995). [Plurimetabolic syndrome: association of diabetes, dyslipidemia, and arterial hypertension]. *Cardiologia*, 40(12 Suppl 1), 237-243.

Timmis, A., Nathan, A., & Sullivan, I. (1997). *Essential Cardiology* (3th ed.). Oxford: Blackwell Science.

Tokmakidis, S. P., Zois, C. E., Volaklis, K. A., Kotsa, K., & Touvra, A. M. (2004). The effects of a combined strength and aerobic exercise program on glucose control and insulin action in women with type 2 diabetes. *Eur J Appl Physiol*, 92(4-5), 437-442.

Toth, C., Rong, L. L., Yang, C., Martinez, J., Song, F., Ramji, N., et al. (2008). Receptor for advanced glycation end products (RAGEs) and experimental diabetic neuropathy. *Diabetes*, 57(4), 1002-1017.

Tschoepe, D., Roesen, P., Schwippert, B., & Gries, F. A. (1993). Platelets in diabetes: the role in the hemostatic regulation in atherosclerosis. *Semin Thromb Hemost*, 19(2), 122-128.

Tseng, C. H., Chong, C. K., Sheu, J. J., Wu, T. H., & Tseng, C. P. (2005). Prevalence and risk factors for stroke in Type 2 diabetic patients in Taiwan: a cross-sectional survey of a national sample by telephone interview. *Diabet Med*, 22(4), 477-482.

Tuomilehto, J., Lindstrom, J., Eriksson, J. G., Valle, T. T., Hamalainen, H., Ilanne-Parikka, P., et al. (2001). Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*, 344(18), 1343-1350.

Turner, R. C., Millns, H., Neil, H. A., Stratton, I. M., Manley, S. E., Matthews, D. R., et al. (1998). Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ*, 316(7134), 823-828.

UK Prospective Diabetes Study Group. (1998a). Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*, 352(9131), 854-865.

UK Prospective Diabetes Study Group. (1998b). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, 352(9131), 837-853.

UK Prospective Diabetes Study Group. (1998c). Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*, 317(7160), 703-713.

UKPDS. (1998). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, 352(9131), 837-853.

Umpierrez, G. E., Kelly, J. P., Navarrete, J. E., Casals, M. M., & Kitabchi, A. E. (1997). Hyperglycemic crises in urban blacks. *Arch Intern Med*, 157(6), 669-675.

Unal, B., Critchley, J. A., & Capewell, S. (2004). Explaining the decline in coronary heart disease mortality in England and Wales between 1981 and 2000. *Circulation*, 109(9), 1101-1107.

Unger, J. (2008). Reducing Oxidative Stress in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Primary Care Call to Action. *Insulin*, 3(3), 176-184.

Vakkilainen, J., Makimattila, S., Seppala-Lindroos, A., Vehkavaara, S., Lahdenpera, S., Groop, P. H., et al. (2000). Endothelial dysfunction in men with small LDL particles. *Circulation*, 102(7), 716-721.

van de Laar, F. A., Lucassen, P. L., Akkermans, R. P., van de Lisdonk, E. H., Rutten, G. E., & van Weel, C. (2005). Alpha-glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes: results from a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*, 28(1), 154-163.

van de Werve, G., & Jeanrenaud, B. (1987). Liver glycogen metabolism: an overview. *Diabetes Metab Rev*, 3(1), 47-78.

van Hoek, M., van Tol, A., van Vark-van der Zee, L. C., Jansen, H., Kastelein, J. J., Sijbrands, E. J., et al. (2009). Role of plasma adiponectin on the HDL-cholesterol raising effect of atorvastatin in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*, 25(1), 93-101.

- Vancea, D. M., Vancea, J. N., Pires, M. I., Reis, M. A., Moura, R. B., & Dib, S. A. (2009). Effect of frequency of physical exercise on glycemic control and body composition in type 2 diabetic patients. *Arq Bras Cardiol*, 92(1), 23-30.
- Vegt, F., Dekker, J., Stehouwer, C., Nijpels, G., Bouter, L., & Heine, R. (2000). Similar 9-Year Mortality Risks and Reproducibility for the World Health Organization and American Diabetes Association Glucose Tolerance Categories. The Hoorn Study. *Diabetes Care*, 23(1), 40-44.
- Vehkavaara, S., & Yki-Jarvinen, H. (2004). 3.5 years of insulin therapy with insulin glargine improves in vivo endothelial function in type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 24(2), 325-330.
- Verity, L. S., & Ismail, A. H. (1989). Effects of exercise on cardiovascular disease risk in women with NIDDM. *Diabetes Res Clin Pract*, 6(1), 27-35.
- Vettor, R., Mazzonetto, P., Macor, C., Scandellari, C., & Federspil, G. (1994). Effect of endogenous organic hyperinsulinaemia on blood pressure and serum triglycerides. *Eur J Clin Invest*, 24(5), 350-354.
- Vigorita, V. J., Moore, G. W., & Hutchins, G. M. (1980). Absence of correlation between coronary arterial atherosclerosis and severity or duration of diabetes mellitus of adult onset. *Am J Cardiol*, 46(4), 535-542.
- Vincent, A. M., Russell, J. W., Low, P., & Feldman, E. L. (2004). Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Endocr Rev*, 25(4), 612-628.
- Vinik, A. I., Erbas, T., Stansberry, K. B., & Pittenger, G. L. (2001). Small fiber neuropathy and neurovascular disturbances in diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 109 Suppl 2, S451-473.
- Visser, M., Goodpaster, B. H., Kritchevsky, S. B., Newman, A. B., Nevitt, M., Rubin, S. M., et al. (2005). Muscle mass, muscle strength, and muscle fat infiltration as predictors of incident mobility limitations in well-functioning older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 60(3), 324-333.
- Vlassara, H., & Palace, M. R. (2002). Diabetes and advanced glycation endproducts. *J Intern Med*, 251(2), 87-101.
- Wackers, F. J., Young, L. H., Inzucchi, S. E., Chyun, D. A., Davey, J. A., Barrett, E. J., et al. (2004). Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care*, 27(8), 1954-1961.
- Wada, R., & Yagihashi, S. (2005). Role of advanced glycation end products and their receptors in development of diabetic neuropathy. *Ann N Y Acad Sci*, 1043, 598-604.
- Wallace, M. B., Mills, B. D., & Browning, C. L. (1997). Effects of cross-training on markers of insulin resistance/hyperinsulinemia. *Med Sci Sports Exerc*, 29(9), 1170-1175.
- Wang, J. S., Lee, T., & Chow, S. E. (2006). Role of exercise intensities in oxidized low-density lipoprotein-mediated redox status of monocyte in men. *J Appl Physiol*, 101(3), 740-744.
- Watson, R. T., & Pessin, J. E. (2001). Intracellular organization of insulin signaling and GLUT4 translocation. *Recent Prog Horm Res*, 56, 175-193.
- Wautier, J. L., & Guillausseau, P. J. (2001). Advanced glycation end products, their receptors and diabetic angiopathy. *Diabetes Metab*, 27(5 Pt 1), 535-542.

Weyer, C., Bogardus, C., Mott, D. M., & Pratley, R. E. (1999). The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 104(6), 787-794.

Weyer, C., Hanson, R. L., Tataranni, P. A., Bogardus, C., & Pratley, R. E. (2000). A high fasting plasma insulin concentration predicts type 2 diabetes independent of insulin resistance: evidence for a pathogenic role of relative hyperinsulinemia. *Diabetes*, 49(12), 2094-2101.

Whelton, S. P., Chin, A., Xin, X., & He, J. (2002). Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*, 136(7), 493-503.

White, N. H. (2000). Diabetic ketoacidosis in children. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 29(4), 657-682.

Whitworth, J. A. (2003). 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens*, 21(11), 1983-1992.

WHO/IDF. (2006). *Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia* (Report): World Health Organization / International Diabetes Federation.

Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R., & King, H. (2004). Global Prevalence of Diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 27(5), 1047-1053.

Williams, K., Tchernof, A., Hunt, K. J., Wagenknecht, L. E., Haffner, S. M., & Sniderman, A. D. (2008). Diabetes, abdominal adiposity, and atherogenic dyslipoproteinemia in women compared to men. *Diabetes*.

Wilson, P. W., D'Agostino, R. B., Levy, D., Belanger, A. M., Silbershatz, H., & Kannel, W. B. (1998). Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*, 97(18), 1837-1847.

Wittmann, I., Molnar, G. A., Degrell, P., Wagner, Z., Tamasko, M., Laczy, B., et al. (2005). Prevention and treatment of diabetic nephropathy. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 68(Supplement 1), S36.

Witztum, J. L., & Steinberg, D. (1991). Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest*, 88(6), 1785-1792.

Wong, T. Y., & Mitchell, P. (2007). The eye in hypertension. *Lancet*, 369(9559), 425-435.

Wood, D., De Backer, G., Faergeman, O., Graham, I., Mancina, G., & Pyorala, K. (1998). Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Atherosclerosis*, 140(2), 199-270.

World Health Organization. (1965). Diabetes mellitus. Report of a WHO expert committee. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 310, 1-44.

World Health Organization. (1980). WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus: second report. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 646, 1-80.

World Health Organization. (1985). *Diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group* (Report). Geneva: World Health Organization.

World Health Organization. (1999). *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications* (Report). Geneva: World Health Organization.

World Health Organization. (1999). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. *Report of a WHO Consultation*.

World Health Organization. (1999). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. *Report of a WHO Consultation*.

World Health Organization. (2000). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 894, i-xii, 1-253.

World Health Organization. (2005). *Preventing Chronic Diseases. A Vital Investment: WHO Global Report* (Report). Geneva: World Health Organization.

Wu, K. K., & Thiagarajan, P. (1996). Role of endothelium in thrombosis and hemostasis. *Annu Rev Med*, 47, 315-331.

Xu, H., Barnes, G. T., Yang, Q., Tan, G., Yang, D., Chou, C. J., et al. (2003). Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest*, 112(12), 1821-1830.

Yamauchi, T., Kamon, J., Minokoshi, Y., Ito, Y., Waki, H., Uchida, S., et al. (2002). Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med*, 8(11), 1288-1295.

Yamauchi, T., Kamon, J., Waki, H., Terauchi, Y., Kubota, N., Hara, K., et al. (2001). The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med*, 7(8), 941-946.

Yang, W. S., Lee, W. J., Funahashi, T., Tanaka, S., Matsuzawa, Y., Chao, C. L., et al. (2001). Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(8), 3815-3819.

Yarnell, J. W., Sweetnam, P. M., Marks, V., Teale, J. D., & Bolton, C. H. (1994). Insulin in ischaemic heart disease: are associations explained by triglyceride concentrations? The Caerphilly prospective study. *Br Heart J*, 71(3), 293-296.

Yeater, R. A., Ullrich, I. H., Maxwell, L. P., & Goetsch, V. L. (1990). Coronary risk factors in type II diabetes: response to low-intensity aerobic exercise. *W V Med J*, 86(7), 287-290.

Yki-Jarvinen, H. (2004). Thiazolidinediones. *N Engl J Med*, 351(11), 1106-1118.

Young, M. J., Boulton, A. J., MacLeod, A. F., Williams, D. R., & Sonksen, P. H. (1993). A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia*, 36(2), 150-154.

Yudkin, J. S., Stehouwer, C. D., Emeis, J. J., & Coppack, S. W. (1999). C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 19(4), 972-978.

Yung, L. M., Laher, I., Yao, X., Chen, Z. Y., Huang, Y., & Leung, F. P. (2009). Exercise, vascular wall and cardiovascular diseases: an update (part 2). *Sports Med*, 39(1), 45-63.

Zanuso, S., Jimenez, A., Pugliese, G., Corigliano, G., & Balducci, S. (2009). Exercise for the management of type 2 diabetes: a review of the evidence. *Acta Diabetol*.

Zeng, G., & Quon, M. J. (1996). Insulin-stimulated production of nitric oxide is inhibited by wortmannin. Direct measurement in vascular endothelial cells. *J Clin Invest*, 98(4), 894-898.

Zhang, J. Q., Ji, L. L., Fogt, D. L., & Fretwell, V. S. (2007). Effect of exercise duration on postprandial hypertriglyceridemia in men with metabolic syndrome. *J Appl Physiol*, 103(4), 1339-1345.

Zierath, J. R., Krook, A., & Wallberg-Henriksson, H. (2000). Insulin action and insulin resistance in human skeletal muscle. *Diabetologia*, 43(7), 821-835.

Zilversmit, D. B. (1995). Atherogenic nature of triglycerides, postprandial lipidemia, and triglyceride-rich remnant lipoproteins. *Clin Chem*, 41(1), 153-158.

Zimmet, P. Z., Tuomi, T., Mackay, I. R., Rowley, M. J., Knowles, W., Cohen, M., et al. (1994). Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. *Diabet Med*, 11(3), 299-303.

Zou, C., & Shao, J. (2008). Role of adipocytokines in obesity-associated insulin resistance. *J Nutr Biochem*, 19(5), 277-286.

8. Apêndices



ARS NORTE

Administração Regional
de Saúde do Norte, I.P.

COMUNICAÇÃO ☐ INFORMAÇÃO ☒ PARECER ☒ N.º 16 DATA: 18 Mai '09

DE: Comissão de Ética para a Saúde da ARS Norte

PARA: Conselho Directivo da ARS Norte

ASSUNTO: Parecer 07.09

Em Resposta ao solicitado, levo ao conhecimento desse Conselho o **Parecer n.º 07.09**, aprovado na reunião do passado dia 15 de Maio.

A – APRESENTAÇÃO DOS FACTOS:

A Comissão de Ética para a Saúde da ARS Norte, IP, abriu o Processo n.º 7.09CES com base no pedido enviado por correio electrónico pelo Dr. Pedro Magalhães, docente do Departamento de Ciências do Desporto e Educação Física da Escola Superior de Educação do Instituto Politécnico de Bragança.

Este pedido diz respeito ao programa “Mexa-se em Bragança” (anexa ao processo) que consiste, resumidamente, na participação de um grupo de 25 doentes do Centro de Saúde de Bragança numa série de sessões de exercício físico, durante 8 meses, em instalações municipais, havendo lugar a colheita de dados de saúde. Para grupo de referência serão efectuados questionários e recolhidos dados referentes a cerca de 200 doentes do mesmo Centro de Saúde.

O programa já se iniciou ao abrigo de um protocolo assinado entre o Instituto Politécnico de Bragança e a ARS do Norte/Sub-região de Saúde de Bragança, cuja minuta (anexa ao processo) é datada de 18 de Dezembro de 2007.

Tanto os participantes do grupo sob intervenção como os do grupo de referência afirmam o seu consentimento mediante assinatura de documentos cujos modelos foram igualmente enviados (anexos ao processo).

B – IDENTIFICAÇÃO DAS QUESTÕES ÉTICAS:

B.1 – O pedido de apreciação pela Comissão de Ética para a Saúde é feito cerca de 1 ano após o início do programa, o que pode justificar-se por esta Comissão só ter sido criada em Janeiro de 2009, pelo que foi decidido apreciá-lo apesar dessa circunstância.

B.2 – A participação de doentes e a recolha de dados pessoais, incluindo dados de saúde, é feita com consentimento dos mesmos, após informação sobre os objectivos e riscos, pelo que em princípio não se vislumbram obstáculos na área do recrutamento dos participantes e do acesso aos dados por parte dos investigadores.

B.3 – Não é inteiramente claro, na documentação recebida, qual o método de selecção dos participantes (aparentemente serão convidados pelos médicos de família respectivos).

B.4 – Os objectivos do programa são importantes, os riscos aparentam ser

negligenciáveis e não se detectam conflitos de interesses, no entanto, os anunciados apoios do Instituto do Desporto de Portugal, da Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal e da Fundação para a Ciência e Tecnologia necessitam ser mais explicitados, assim como carece de afirmação explícita a exclusão de outros eventuais interesses (nomeadamente, relacionados com a indústria ou o comércio de produtos a utilizar pelos participantes).

B.5 – O clausulado do Protocolo entre a ARSN e IPB e o programa "Mexer em Bragança" não referem se cabe aos doentes algum encargo pela realização dos exames analíticos, pelo que convirá que esse ponto fique claro.

C – CONCLUSÕES:

C.1 – Entende esta Comissão que não há razões de ordem ética para suspender o programa que se encontra em execução.

C.2 – Considerando as dúvidas levantadas em B.3, B.4 e B.5, entendemos que o promotor do programa as deve esclarecer oportunamente.

C.3 – Considerando o adiantamento do estudo, recomendamos, como condição para a prossecução do mesmo, que o promotor do programa aceite uma consulta à documentação actual do estudo por parte de um membro desta Comissão, sobre cujo relatório a CES se deverá pronunciar ulteriormente.

O relator,

Dr. Rosalvo Almeida

Aprovado em reunião do dia 15 de Maio de 2009 por unanimidade.



Rosalvo Almeida

Presidente da Comissão de Ética para a Saúde da ARSN



ARS NORTE

Administração Regional
de Saúde do Norte, I.P.

COMISSÃO DE ÉTICA PARA A SAÚDE DA ARS NORTE, IP

Proposta de Parecer n.º 7-A (Sobre o programa "Mexa-se em Bragança")

Na sequência do Parecer n.º 7 aprovado por esta CES em 15 de Maio passado, o seu relator, após contacto prévio com o investigador (...), deslocou-se em 25 de Maio, ao Instituto Politécnico de Bragança para consulta à documentação do estudo integrado no programa "Mexa-se em Bragança" em curso.

A referida consulta permitiu confirmar que, efectivamente, todos os doentes do Centro de Saúde de Bragança assinaram os documentos onde declaram consentir na sua participação. De igual modo foi verificado que cada um dos documentos tinha apenas uma declaração do respectivo médico de família relativa às condições para a prática do programa de exercício físico proposto.

A visita, que decorreu em ambiente de franca cordialidade, permitiu também rever os originais dos documentos apresentados pelo investigador quando solicitou o parecer da Comissão de Ética.

Entretanto o investigador respondeu às questões levantadas nos seguintes pontos dos Parecer n.º 7:

B.3 - Não é inteiramente claro, na documentação recebida, qual o método de selecção dos participantes (aparentemente serão convidados pelos médicos de família respectivos): «Inicialmente foi realizada uma reunião entre o responsável do projecto "Mexa-se em Bragança" e os médicos do Centro de Saúde de Bragança, onde foram explicados os objectivos, a forma de funcionamento, as variáveis a analisar e os procedimentos a implementar. Posteriormente, os médicos que se mostraram receptivos ao projecto, nas consultas de rotina com os seus pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2, informaram os mesmos do início do projecto e, caso estivessem interessados em obter mais informações, que seriam posteriormente contactados. Os pacientes interessados no projecto foram depois contactados para comparecerem numa sessão de esclarecimento, onde foram informados sobre os objectivos do programa, a forma de funcionamento, o carácter gratuito do mesmo, as variáveis a analisar e os procedimentos a implementar. No final, aqueles que se mostraram interessados e com disponibilidade para participarem no projecto, foram convidados a assinarem um consentimento informado. Foi também solicitado a cada um dos pacientes seleccionados, um atestado médico confirmando não haver contra-indicações clínicas para os pacientes da realização das sessões de exercício».

B.4 - ... no entanto, os anunciados apoios do Instituto do Desporto de Portugal, da Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal e da Fundação para a Ciência e a Tecnologia necessitam de ser mais explicitados, assim como carece de afirmação explícita a exclusão de outros eventuais interesses (nomeadamente, relacionados com a indústria ou o comércio de produtos a utilizar pelos participantes): «O apoio do Instituto do Desporto de Portugal prende-se apenas com o fornecimento de documentação relativa aos benefícios da prática regular da actividade física e do exercício físico para a saúde em geral, e à utilização da imagem do programa "Mexa-se" promovido por esta entidade. O apoio da Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal centrou-se apenas no fornecimento de brochuras com informações sobre a doença para ser facultada aos participantes. O apoio da Fundação para a Ciência e a Tecnologia está relacionado com uma bolsa de investigação atribuída ao responsável do projecto. Afirmamos também, de forma explícita, que não existem outros interesses envolvidos no projecto, nomeadamente relacionados com o comércio ou com a indústria».

B.5 - O clausulado do Protocolo entre a ARSN e o IPB e o programa "Mexa-se em Bragança" não referem se cabe aos doentes algum encargo pela realização dos exames analíticos, pelo que convirá que esse ponto fique claro: «Não existe nenhum tipo de encargo para os pacientes (nomeadamente, no que se refere à realização dos exames analíticos e à participação das sessões diárias de exercício físico)».

Face ao exposto, concluímos que o Parecer n.º 7 merece ratificação.

Aprovado em reunião do dia 19 de Junho de 2009 por unanimidade.

O Presidente da CES, Rosalvo Almeida

Rua de Santa Catarina, 1288
4000 447 Porto

Tel. 22 551 24 00
Fax 22 550 98 15

arsn@arsnorte.min-saude.pt
www.arsnorte.min-saude.pt



Ministério da Saúde



ARS NORTE

Administração Regional
de Saúde do Norte, I.P.

COMUNICAÇÃO ☐ INFORMAÇÃO ☒ PARECER ☐ N.º 22 DATA: 22 Jun '09

DE: Comissão de Ética para a Saúde da ARS Norte

PARA: Conselho Directivo da ARS Norte

ASSUNTO: Parecer n.º 7-A

Na sequência do Parecer n.º 7 aprovado por esta CES em 15 de Maio passado, o seu relator, após contacto prévio com o investigador Dr. Pedro Magalhães, deslocou-se em 25 de Maio, ao Instituto Politécnico de Bragança para consulta à documentação do estudo integrado no programa "Mexa-se em Bragança" em curso.

A referida consulta permitiu confirmar que efectivamente todos os doentes do Centro de Saúde de Bragança assinaram os documentos onde declaram consentir na sua participação. De igual modo foi verificado que cada um dos documentos tinha apenas uma declaração do respectivo médico de família relativa às condições para a prática do programa de exercício físico proposto.

A visita, que decorreu em ambiente de franca cordialidade, permitiu também rever os originais dos documentos apresentados pelo investigador quando solicitou o parecer da Comissão de Ética.

Entretanto o investigador respondeu às questões levantadas nos seguintes pontos dos Parecer n.º 7:

B.3 - Não é inteiramente claro, na documentação recebida, qual o método de selecção dos participantes (aparentemente serão convidados pelos médicos de família respectivos): *«Inicialmente foi realizada uma reunião entre o responsável do projecto "Mexa-se em Bragança" e os médicos do Centro de Saúde de Bragança, onde foram explicados os objectivos, a forma de funcionamento, as variáveis a analisar e os procedimentos a implementar. Posteriormente, os médicos que se mostraram receptivos ao projecto, nas consultas de rotina com os seus pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2, informaram os mesmos do início do projecto e, caso estivessem interessados em obter mais informações, que seriam posteriormente contactados. Os pacientes interessados no projecto foram depois contactados para comparecerem numa sessão de esclarecimento, onde foram informados sobre os objectivos do programa, a forma de funcionamento, o carácter gratuito do mesmo, as variáveis a analisar e os procedimentos a implementar. No final, aqueles que se mostraram interessados e com disponibilidade para participarem no projecto, foram convidados a assinarem um consentimento informado. Foi também solicitado a cada um dos pacientes seleccionados, um atestado médico confirmando não haver contra-indicações clínicas para os pacientes da realização das sessões de exercício».*

B.4 - ... no entanto, os anunciados apoios do Instituto do Desporto de Portugal, da Associação Protectora dos Diabéticos de Por-

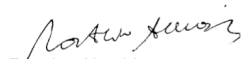
tugal e da Fundação para a Ciência e a Tecnologia necessitam de ser mais explicitados, assim como carece de afirmação explícita a exclusão de outros eventuais interesses (nomeadamente, relacionados com a indústria ou o comércio de produtos a utilizar pelos participantes): «O apoio do Instituto do Desporto de Portugal prende-se apenas com o fornecimento de documentação relativa aos benefícios da prática regular da actividade física e do exercício físico para a saúde em geral, e à utilização da imagem do programa "Mexa-se" promovido por esta entidade. O apoio da Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal centrou-se apenas no fornecimento de brochuras com informações sobre a doença para ser facultada aos participantes. O apoio da Fundação para a Ciência e a Tecnologia está relacionado com uma bolsa de investigação atribuída ao responsável do projecto. Afirmamos também, de forma explícita, que não existem outros interesses envolvidos no projecto, nomeadamente relacionados com o comércio ou com a indústria».

B.5 - O clausulado do Protocolo entre a ARSN e o IPB e o programa "Mexa-se em Bragança" não referem se cabe aos doentes algum encargo pela realização dos exames analíticos, pelo que convirá que esse ponto fique claro: «Não existe nenhum tipo de encargo para os pacientes (nomeadamente, no que se refere à realização dos exames analíticos e à participação das sessões diárias de exercício físico)».

Face ao exposto, concluímos que o Parecer n.º 7 merece ratificação.

Aprovado em reunião do dia 19 de Junho de 2009, por unanimidade.

O relator, Dr. Rosalvo Almeida



Rosalvo Almeida
Presidente da Comissão de Ética para a Saúde da ARSN

Teste da velocidade de marcha de 5 Km·h⁻¹

Tempos de passagem aos 19 metros

Distância entre os mecos (apitos) **19 metros**

Teste para controlo da FC

		Distância-m																		
		19	38	57	76	95	114	133	152	171	190	209	228	247	266					
Dif patam Km/h	m/s																			
0:00:14	5,0	1,39	0:00:13	0:00:27	0:00:41	0:00:54	0:01:08	0:01:22	0:01:35	0:01:49	0:02:03	0:02:16	0:02:30	0:02:44	0:02:57	0:03:11				
0:00:14	5,0	1,39	0:03:24	0:03:38	0:03:52	0:04:05	0:04:19	0:04:33	0:04:46	0:05:00	0:05:14	0:05:27	0:05:41	0:05:55	0:06:08	0:06:22				
0:00:14	5,0	1,39	0:06:35	0:06:49	0:07:03	0:07:16	0:07:30	0:07:44	0:07:57	0:08:11	0:08:25	0:08:38	0:08:52	0:09:06	0:09:19	0:09:33				
0:00:14	5,0	1,39	0:09:46	0:10:00	0:10:14	0:10:27	0:10:41	0:10:55	0:11:08	0:11:22	0:11:36	0:11:49	0:12:03	0:12:17	0:12:30	0:12:44				
0:00:14	5,0	1,39	0:12:57	0:13:11	0:13:25	0:13:38	0:13:52	0:14:06	0:14:19	0:14:33	0:14:47	0:15:00	0:15:14	0:15:28	0:15:41	0:15:55				
0:00:14	5,0	1,39	0:16:08	0:16:22	0:16:36	0:16:49	0:17:03	0:17:17	0:17:30	0:17:44	0:17:58	0:18:11	0:18:25	0:18:39	0:18:52	0:19:06				
0:00:14	5,0	1,39	0:19:19	0:19:33	0:19:47	0:20:00	0:20:14	0:20:28	0:20:41	0:20:55	0:21:09	0:21:22	0:21:36	0:21:50	0:22:03	0:22:17				
0:00:14	5,0	1,39	0:22:30	0:22:44	0:22:58	0:23:11	0:23:25	0:23:39	0:23:52	0:24:06	0:24:20	0:24:33	0:24:47	0:25:01	0:25:14	0:25:28				
0:00:14	5,0	1,39	0:25:41	0:25:55	0:26:09	0:26:22	0:26:36	0:26:50	0:27:03	0:27:17	0:27:31	0:27:44	0:27:58	0:28:12	0:28:25	0:28:39				
0:00:14	5,0	1,39	0:28:52	0:29:06	0:29:20	0:29:33	0:29:47	0:30:01	0:30:14	0:30:28	0:30:42	0:30:55	0:31:09	0:31:23	0:31:36	0:31:50				

Teste da velocidade de marcha de 5,5 Km·h⁻¹

Tempos de passagem aos 19 metros

Distância entre os mecos (apitos)		19 metros																
Distância-m		Teste para controlo da FC																
Dif patam Km/h	m/s	19	38	57	76	95	114	133	152	171	190	209	228	247	266			
0:00:12	5,5	1,53	0:00:12	0:00:37	0:00:49	0:01:02	0:01:14	0:01:27	0:01:39	0:01:51	0:02:04	0:02:16	0:02:29	0:02:41	0:02:54			
0:00:12	5,5	1,53	0:03:06	0:03:31	0:03:43	0:03:56	0:04:08	0:04:21	0:04:33	0:04:45	0:04:58	0:05:10	0:05:23	0:05:35	0:05:48			
0:00:12	5,5	1,53	0:06:00	0:06:25	0:06:37	0:06:50	0:07:02	0:07:15	0:07:27	0:07:39	0:07:52	0:08:04	0:08:17	0:08:29	0:08:42			
0:00:12	5,5	1,53	0:08:54	0:09:06	0:09:19	0:09:31	0:09:44	0:09:56	0:10:09	0:10:21	0:10:33	0:10:46	0:10:58	0:11:11	0:11:23			
0:00:12	5,5	1,53	0:11:48	0:12:00	0:12:13	0:12:25	0:12:38	0:12:50	0:13:03	0:13:15	0:13:27	0:13:40	0:13:52	0:14:05	0:14:17			
0:00:12	5,5	1,53	0:14:42	0:14:54	0:15:07	0:15:19	0:15:32	0:15:44	0:15:57	0:16:09	0:16:21	0:16:34	0:16:46	0:16:59	0:17:11			
0:00:12	5,5	1,53	0:17:36	0:17:48	0:18:01	0:18:13	0:18:26	0:18:38	0:18:51	0:19:03	0:19:15	0:19:28	0:19:40	0:19:53	0:20:05			
0:00:12	5,5	1,53	0:20:30	0:20:42	0:20:55	0:21:07	0:21:20	0:21:32	0:21:45	0:21:57	0:22:09	0:22:22	0:22:34	0:22:47	0:22:59			
0:00:12	5,5	1,53	0:23:24	0:23:36	0:23:49	0:24:01	0:24:14	0:24:26	0:24:39	0:24:51	0:25:03	0:25:16	0:25:28	0:25:41	0:25:53			
0:00:12	5,5	1,53	0:26:18	0:26:30	0:26:43	0:26:55	0:27:08	0:27:20	0:27:33	0:27:45	0:27:57	0:28:10	0:28:22	0:28:35	0:28:47			

Teste da velocidade de marcha de 6 Km·h⁻¹

Tempos de passagem aos 19 metros

Distância entre os mecos (apito)		19 metros																			
Distância-m		Teste para controlo da FC																			
Dif patam Km/h	m/s	19	38	57	76	95	114	133	152	171	190	209	228	247	266	285	304	323	342	361	
0:00:11	6,0	1,67	0:00:11	0:00:22	0:00:34	0:00:45	0:00:57	0:01:08	0:01:19	0:01:31	0:01:42	0:01:54	0:02:05	0:02:16	0:02:28	0:02:39	0:02:51	0:03:02	0:03:13	0:03:25	0:03:36
0:00:11	6,0	1,67	0:03:47	0:03:58	0:04:10	0:04:21	0:04:33	0:04:44	0:04:55	0:05:07	0:05:18	0:05:30	0:05:41	0:05:52	0:06:04	0:06:15	0:06:27	0:06:38	0:06:49	0:07:01	0:07:12
0:00:11	6,0	1,67	0:07:23	0:07:34	0:07:46	0:07:57	0:08:09	0:08:20	0:08:31	0:08:43	0:08:54	0:09:06	0:09:17	0:09:28	0:09:40	0:09:51	0:10:03	0:10:14	0:10:25	0:10:37	0:10:48
0:00:11	6,0	1,67	0:10:59	0:11:10	0:11:22	0:11:33	0:11:45	0:11:56	0:12:07	0:12:19	0:12:30	0:12:42	0:12:53	0:13:04	0:13:16	0:13:27	0:13:39	0:13:50	0:14:01	0:14:13	0:14:24
0:00:11	6,0	1,67	0:14:35	0:14:46	0:14:58	0:15:09	0:15:21	0:15:32	0:15:43	0:15:55	0:16:06	0:16:18	0:16:29	0:16:40	0:16:52	0:17:03	0:17:15	0:17:26	0:17:37	0:17:49	0:18:00
0:00:11	6,0	1,67	0:18:11	0:18:22	0:18:34	0:18:45	0:18:57	0:19:08	0:19:19	0:19:31	0:19:42	0:19:54	0:20:05	0:20:16	0:20:28	0:20:39	0:20:51	0:21:02	0:21:13	0:21:25	0:21:36
0:00:11	6,0	1,67	0:21:47	0:21:58	0:22:10	0:22:21	0:22:33	0:22:44	0:22:55	0:23:07	0:23:18	0:23:30	0:23:41	0:23:52	0:24:04	0:24:15	0:24:27	0:24:38	0:24:49	0:25:01	0:25:12
0:00:11	6,0	1,67	0:25:23	0:25:34	0:25:46	0:25:57	0:26:09	0:26:20	0:26:31	0:26:43	0:26:54	0:27:06	0:27:17	0:27:28	0:27:40	0:27:51	0:28:03	0:28:14	0:28:25	0:28:37	0:28:48
0:00:11	6,0	1,67	0:28:59	0:29:10	0:29:22	0:29:33	0:29:45	0:29:56	0:30:07	0:30:19	0:30:30	0:30:42	0:30:53	0:31:04	0:31:16	0:31:27	0:31:39	0:31:50	0:32:01	0:32:13	0:32:24
0:00:11	6,0	1,67	0:32:35	0:32:46	0:32:58	0:33:09	0:33:21	0:33:32	0:33:43	0:33:55	0:34:06	0:34:18	0:34:29	0:34:40	0:34:52	0:35:03	0:35:15	0:35:26	0:35:37	0:35:49	0:36:00

Teste da velocidade de marcha de 6,5 Km·h⁻¹

Tempos de passagem aos 19 metros

Distância entre os mecos (apito)			19 metros																		
			Distância-m																		
Dif patam	Km/h	m/s	19	38	57	76	95	114	133	152	171	190	209	228	247	266	285	304	323	342	361
0:00:11	6,5	1,81	0:00:10	0:00:21	0:00:31	0:00:42	0:00:52	0:01:03	0:01:13	0:01:24	0:01:34	0:01:45	0:01:55	0:02:06	0:02:16	0:02:27	0:02:37	0:02:48	0:02:58	0:03:09	0:03:19
0:00:11	6,5	1,81	0:03:29	0:03:40	0:03:50	0:04:01	0:04:11	0:04:22	0:04:32	0:04:43	0:04:53	0:05:04	0:05:14	0:05:25	0:05:35	0:05:46	0:05:56	0:06:07	0:06:17	0:06:28	0:06:38
0:00:11	6,5	1,81	0:06:48	0:06:59	0:07:09	0:07:20	0:07:30	0:07:41	0:07:51	0:08:02	0:08:12	0:08:23	0:08:33	0:08:44	0:08:54	0:09:05	0:09:15	0:09:26	0:09:36	0:09:47	0:09:57
0:00:11	6,5	1,81	0:10:07	0:10:18	0:10:28	0:10:39	0:10:49	0:11:00	0:11:10	0:11:21	0:11:31	0:11:42	0:11:52	0:12:03	0:12:13	0:12:24	0:12:34	0:12:45	0:12:55	0:13:06	0:13:16
0:00:11	6,5	1,81	0:13:26	0:13:37	0:13:47	0:13:58	0:14:08	0:14:19	0:14:29	0:14:40	0:14:50	0:15:01	0:15:11	0:15:22	0:15:32	0:15:43	0:15:53	0:16:04	0:16:14	0:16:25	0:16:35
0:00:11	6,5	1,81	0:16:45	0:16:56	0:17:06	0:17:17	0:17:27	0:17:38	0:17:48	0:17:59	0:18:09	0:18:20	0:18:30	0:18:41	0:18:51	0:19:02	0:19:12	0:19:23	0:19:33	0:19:44	0:19:54
0:00:11	6,5	1,81	0:20:04	0:20:15	0:20:25	0:20:36	0:20:46	0:20:57	0:21:07	0:21:18	0:21:28	0:21:39	0:21:49	0:22:00	0:22:10	0:22:21	0:22:31	0:22:42	0:22:52	0:23:03	0:23:13
0:00:11	6,5	1,81	0:23:23	0:23:34	0:23:44	0:23:55	0:24:05	0:24:16	0:24:26	0:24:37	0:24:47	0:24:58	0:25:08	0:25:19	0:25:29	0:25:40	0:25:50	0:26:01	0:26:11	0:26:22	0:26:32
0:00:11	6,5	1,81	0:26:42	0:26:53	0:27:03	0:27:14	0:27:24	0:27:35	0:27:45	0:27:56	0:28:06	0:28:17	0:28:27	0:28:38	0:28:48	0:28:59	0:29:09	0:29:20	0:29:30	0:29:41	0:29:51
0:00:11	6,5	1,81	0:30:01	0:30:12	0:30:22	0:30:33	0:30:43	0:30:54	0:31:04	0:31:15	0:31:25	0:31:36	0:31:46	0:31:57	0:32:07	0:32:18	0:32:28	0:32:39	0:32:49	0:33:00	0:33:10